

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA
INSTITUTO INTERUNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN BIOINGENIERÍA
Y TECNOLOGÍA ORIENTADA EN EL SER HUMANO



ESTUDIO MEDIANTE MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE
FENÓMENOS ARRÍTMICOS GENERADOS POR ACTIVIDAD
ECTÓPICA

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:
Esteban Benito Ramírez Islas

DIRIGIDA POR:
Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez
Dra. Beatriz Ana Trénor Gomis

VALENCIA, 2012

Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez, Catedrático de Tecnología Electrónica de la Universidad Politécnica de Valencia, y

Dra. Beatriz Ana Trénor Gomis, Profesora Titular de Universidad de la Universidad Politécnica de Valencia,

CERTIFICAN: que la presente Tesis Doctoral titulada "*Estudio Mediante Modelización Matemática de Fenómenos Arrítmicos Generados por Actividad Ectópica*" ha sido realizada bajo nuestra dirección por el Ingeniero Esteban Benito Ramírez Islas

Y para que conste a los efectos legales, se extiende la presente certificación en Valencia, a 30 de Junio de 2012.

Fdo. Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez

Fdo. Dra. Beatriz Ana Trénor Gomis

A mis hijas Michelle y Stephanie

A mi esposa Yolanda

A Yazimine

A mis padres Carmen† y Gabriel†

Mi agradecimiento:

A la Dra. Beatriz Trénor Gomis y al Dr. Javier Sáiz Rodríguez por su paciencia y enseñanza durante estos últimos años. Además de su responsabilidad como directores de la Tesis, siempre me alentaron a continuar y me mostraron el camino sinuoso de la investigación.

A todos los integrantes del Grupo BioElectrónica (GBio-e) del Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH) de la Universidad Politécnica de Valencia, sin su apoyo y recursos la presente Tesis no habría sido posible.

A la Dra. Marta Monserrat del Río y al Dr. Germán Moltó Martínez quienes desarrollaron los simuladores LRSIM y CAMAEC, herramientas indispensables para llevar a buen término el presente trabajo.

Al Convenio de Colaboración SES-ANUIES que me otorgó la beca que apoyó parcialmente la realización de los estudios y la Tesis Doctoral.

Al Instituto Tecnológico de Cuautla por las facilidades brindadas para continuar mi formación y actualización profesional, esperando que en un futuro inmediato pueda contribuir al cumplimiento de las metas institucionales planteadas.

A mi Familia que soportó los cambios de residencia y las incomodidades derivadas de mi búsqueda de nuevos conocimientos. En todo momento, mi esposa Yolanda y mis hijas Michelle y Stephanie me impulsaron a finalizar la Tesis.

Resumen

Los fenómenos arrítmicos afectan a la actividad eléctrica del corazón y son provocados por diversas enfermedades. El estudio de estos fenómenos es de crucial interés debido a que no se conocen con precisión, los mecanismos que los producen. En la presente Tesis Doctoral se estudian mediante modelización matemática y simulación por ordenador dos fenómenos relacionados con la generación anormal y la conducción del impulso cardiaco, producidos por situaciones patológicas: la reflexión en fibras ventriculares y las reentradas en el subsistema Purkinje-ventrículo que tienen lugar durante la fase 1B de isquemia. El fenómeno de reflexión ocurre en tejido ventricular cardiaco, y se produce cuando un impulso que llega a una zona de tejido dañada, provoca otro impulso que se propaga en sentido opuesto al impulso original. Las arritmias provocadas por isquemia se producen en dos fases, fase 1A y fase 1B. Mientras que la fase 1A de arritmias cardiacas ha sido ampliamente estudiada, los estudios sobre las arritmias de la fase 1B son escasos, y es de interés investigar los mecanismos que provocan esta fase de arritmias. Para el estudio de ambos fenómenos arrítmicos se implementaron modelos unidimensionales (1D) y bidimensionales (2D). El modelo 1D de reflexión se compone de dos segmentos de fibra ventricular, uno bajo condiciones normales fisiológicas y el otro bajo condiciones que facilitan la inducción de postdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2. Los segmentos de fibra del modelo de reflexión se acoplaron mediante una resistencia (R), cuyo valor se varió en un rango de 5 a 30 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. Las reentradas generadas en el subsistema Purkinje-ventrículo isquémico 1B se estudiaron con tres modelos: modelo 1D Purkinje-ventrículo 1B, modelo 1D Purkinje-ventrículo 1B con una estructura de anillo y modelo 2D de un haz de fibras de Purkinje-ventrículo 1B. Los resultados obtenidos muestran que el acoplamiento entre las células del tejido ventricular tiene una influencia importante en ambos fenómenos. Para condiciones de acoplamiento moderado, el surgimiento de fenómenos arrítmicos tiene mayor probabilidad que cuando se tiene un acoplamiento bajo o alto en las células de las fibras ventriculares. El fenómeno de reflexión cardiaca observado en fibras ventriculares podría producirse por un mecanismo diferente a los propuestos actualmente, por posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2 generadas en una zona de tejido ventricular dañada. Las simulaciones realizadas con el modelo 1D de isquemia 1B con una estructura en anillo, muestran que existe la probabilidad de bloqueos unidireccionales debido a la alteración de la resistencia de las uniones Purkinje-ventrículo y al desacoplamiento celular de las células de endocardio inducidos por

isquemia fase 1B. Los bloqueos unidireccionales (UDBs) podrían tener influencia en la generación de reentradas sostenidas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. Los resultados obtenidos con el modelo bidimensional de isquemia 1B, indican que el incremento de la resistencia de las uniones Purkinje-ventrículo cuando éstas acoplan fibras de Purkinje con tejido ventricular isquémico 1B, aumenta la probabilidad de que ocurra bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo, lo que podría facilitar la aparición de reentradas en la fase 1B de arritmias inducidas por isquemia en el subsistema Purkinje-ventrículo.

Palabras clave

Arritmias, actividad ectópica, reflexión cardiaca, isquemia 1B, modelización matemática, simulación por ordenador.

Abstract

Arrhythmic phenomena affect the electrical activity of the heart and are provoked by diverse illnesses. The study of these phenomena is of crucial interest because the mechanisms that produce them are not known accurately until the moment. In the present Doctoral Thesis, two phenomena produced by pathological situations are studied by means of mathematical modeling and computer simulation: reflection in ventricular fibers and reentries in the Purkinje-ventricle subsystem that take place during the ischemia-induced phase 1B ventricular arrhythmias. The phenomenon of reflection occurs in cardiac ventricular tissue when an impulse that arrives in a damaged area of tissue, provokes another impulse that propagates in the opposite direction to the original impulse. The arrhythmias induced by ischemia take place in two phases, phase 1A and phase 1B. While the phase 1A of cardiac arrhythmias have been widely studied, the studies on the arrhythmias of the phase 1B are scarce, and it is of interest to explore the mechanisms that provoke this phase of arrhythmias. In the study of both phenomena one-dimensional (1D) and two-dimensional (2D) models were implemented. The 1D model of reflection was composed of two segments of ventricular fiber, one under normal physiological conditions and the other under conditions that facilitate the induction of early afterdepolarizations (EADs) of phase 2. The fiber segments of the model of reflection were coupled through a resistance (R), with a variable value in a range from 5 to 30 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. The reentries generated in the subsystem Purkinje-1B ischemic ventricle were studied with three models: Purkinje-1B ischemic ventricle 1D model, Purkinje-1B ischemic ventricle 1D model with a ring structure and Purkinje-1B ischemic ventricle 2D model. The results obtained show that the coupling between the cells of the ventricular tissue has an important influence on both phenomena. For conditions of moderate coupling, the emergence of arrhythmic phenomena is more likely that when the coupling in cells of the ventricular fibers is low or high. The reflection phenomenon observed in cardiac ventricular fibers may occur by a different mechanism than the currently proposed, by early afterdepolarizations (EADs) of phase 2 generated in a damaged zone of ventricular tissue. The simulations conducted with the 1D model of ischemia 1B with a ring structure show that the probability of unidirectional block exists due to the alteration of the resistance of the Purkinje-ventricle junctions and the cellular uncoupling of the endocardial cells induced by phase 1B of ischemia. The unidirectional blocks (UDBs) may have influence on the generation of sustained reentries in a circuit Purkinje-1B is-

chemic ventricle-Purkinje. The results obtained with the two-dimensional model of ischemia 1B indicate that the increase of the resistance of the Purkinje-ventricle junctions when these connect Purkinje fibers with 1B ischemic ventricular tissue, increases the probability of conduction block from Purkinje to ventricle, which may facilitate the appearance of reentries in the phase 1B of arrhythmias induced by ischemia in the Purkinje-ventricle subsystem.

Keywords

Arrhythmias, ectopic activity, cardiac reflection, ischemia 1B, mathematical modeling, computer simulation.

Resum

Els fenòmens arítmics afecten l'activitat elèctrica del cor i són provocats per diverses malalties. L'estudi d'estos fenòmens és de crucial interès pel fet que no es coneixen amb precisió els mecanismes que els produïxen. En la present Tesi Doctoral s'estudien per mitjà de modelització matemàtica i simulació per ordinador dos fenòmens relacionats amb la generació anormal i la conducció de l'impuls cardíac, produïts per situacions patològiques: la reflexió en fibres ventriculars i les reentrades en el subsistema Purkinje-ventricle que tenen lloc durant la fase 1B d'isquèmia. El fenomen de reflexió ocorre en teixit ventricular cardíac, i es produïx quan un impuls que arriba a una zona de teixit danyada, provoca un altre impuls que es propaga en sentit oposat a l'impuls original. Les arítmies provocades per isquèmia es produïxen en dos fases, fase 1A i fase 1B. Mentre que la fase 1A d'arítmies cardíacques ha sigut àmpliament estudiada, els estudis sobre les arítmies de la fase 1B són escassos, i és d'interès investigar els mecanismes que provoquen esta fase d'arítmies. Per a l'estudi d'ambdós fenòmens arítmics es van implementar models unidimensionals (1D) i bidimensionals (2D). El model 1D de reflexió es compon de dos segments de fibra ventricular, un baix condicions normals fisiològiques i l'altre baix condicions que faciliten la inducció de postdespolaritzacions primerenques (EADs) de fase 2. Els segments de fibra del model de reflexió es van acoblar per mitjà d'una resistència (R), el valor de la qual es va variar en un rang de 5 a 30 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. Les reentrades generades en el subsistema Purkinje-ventricle isquèmic 1B es van estudiar amb tres models: model 1D Purkinje-ventricle 1B, model 1D Purkinje-ventricle 1B amb una estructura d'anell i model 2D Purkinje-ventricle 1B. Els resultats obtinguts mostren que l'acoblament entre les cèl·lules del teixit ventricular té una influència important en ambdós fenòmens. Per a condicions d'acoblament moderat, el sorgiment de fenòmens arítmics té major probabilitat que quan es té un acoblament baix o alt en les cèl·lules de les fibres ventriculars. El fenomen de reflexió cardíaca observat en fibres ventriculars podria produir-se per un mecanisme diferent dels proposats actualment, per postdespolaritzacions primerenques (EADs) de fase 2 generades en una zona de teixit ventricular danyada. Les simulacions realitzades amb el model 1D d'isquèmia 1B amb una estructura en anell mostren que existix la probabilitat de bloquejos unidireccionals a causa de l'alteració de la resistència de les unions Purkinje-ventricle i al desacoblament cel·lular de les cèl·lules d'endocardi induïts per isquèmia fase 1B. Els bloquejos unidireccionals (UDBs) podrien tindre influència en la generació de reentrades sostingudes en un circuit Purkinje-ventricle isquè-

mic 1B-Purkinje. Els resultats obtinguts amb el model bidimensional d'isquèmia 1B indiquen que l'increment de la resistència de les unions Purkinje-ventricle, quan estes acoblen fibres de Purkinje amb teixit ventricular isquèmic 1B, augmenta la probabilitat que ocorregui bloqueig en la conducció de Purkinje a ventricle, la qual cosa podria facilitar l'aparició de reentrades en la fase 1B d'arítmies induïdes per isquèmia en el subsistema Purkinje-ventricle.

Paraules clau

Arítmies, activitat ectòpica, reflexió cardíaca, isquèmia 1B, modelització matemàtica, simulació per ordinador.

Lista de Abreviaturas y símbolos

APD	<i>Action Potential Duration</i> , Duración del potencial de acción
APD ₉₀	Duración del potencial de acción al 90 % de la repolarización
AP	<i>Action Potential</i> , Potencial de acción
APA	<i>Action Potential Amplitude</i> , Amplitud del potencial de acción
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> , Adenosín trifosfato
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i> , Adenosín difosfato
BCL	<i>Basic Cycle Length</i> , Ciclo básico de estimulación
SF	<i>Safety Factor</i> , Factor de seguridad
BDB	<i>Bidirectional Block</i> , Bloqueo bidireccional
UDB	<i>Unidirectional Block</i> , Bloqueo unidireccional
CV	<i>Conduction Velocity</i> , Velocidad de conducción
P-V	Purkinje-ventrículo
V-P	Ventrículo-Purkinje
DAD	<i>Delay Afterdepolarization</i> , Posdespolarización tardía
EAD	<i>Early Afterdepolarization</i> , Posdespolarización temprana
PVJ	<i>Purkinje-ventricle Junction</i> , Unión Purkinje-ventrículo
ECG	<i>Electrocardiogram</i> , Electrocardiograma
RTA	<i>Reflected Trigger Activity</i> , Latidos ectópicos múltiples reflejados
SRB	<i>Single Reflected Beat</i> , Latido ectópico reflejado único
VF	<i>Ventricular Fibrillation</i> , Fibrilación ventricular
VT	<i>Ventricular Tachycardia</i> , Taquicardia ventricular

R_{PVJ}	Purkinje-ventricle Junction Resistance , Resistencia de la unión Purkinje-ventrículo
R_{endo}	Resistencia de fibras compuestas por células de endocardio
FB I_{Kr}	Factor de bloqueo de la corriente I_{Kr}
FB I_{Ks}	Factor de bloqueo de la corriente I_{Ks}
FI I_{CaL}	Factor de incremento de la corriente I_{CaL}
V_m	Potencial de membrana
V_{rest}	Potencial de membrana de reposo
$[S]_i$	Concentración intracelular del ion S
$[S]_o$	Concentración extracelular del ion S
Ca^{2+}	Ion calcio
K^+	Ion potasio
Na^+	Ion sodio

Corrientes iónicas del modelo de DiFrancesco-Noble (Purkinje):

i_f	Corriente activada por hiperpolarización
i_K	Corriente diferida de potasio dependiente del tiempo
i_{KI}	Corriente de fondo de potasio independiente del tiempo
i_{T0}	Corriente transitoria de salida
$i_{b,Na}$	Corriente de fondo de sodio
$i_{b,Ca}$	Corriente de fondo de calcio
$i_{b,K}$	Corriente de fondo de potasio
i_p	Corriente de la bomba sodio-potasio
i_{NaCa}	Corriente del intercambiador sodio-calcio
i_{Na}	Corriente rápida de sodio

Corrientes iónicas del modelo de Luo-Rudy (ventrículo):

I_{Na}	Corriente rápida de sodio
I_{CaL}	Corriente de calcio a través de los canales de calcio tipo L
I_{CaT}	Corriente de calcio a través de los canales de calcio tipo T

I_{Kr}	Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio
I_{Ks}	Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio
I_{KI}	Corriente de potasio independiente del tiempo
I_{Kp}	Corriente de meseta (<i>plateau</i>) de potasio
$I_{Na,b}$	Corriente de fondo de sodio
$I_{Ca,b}$	Corriente de fondo de calcio
I_{NaK}	Corriente de la bomba sodio-potasio
I_{NaCa}	Corriente del intercambiador sodio-calcio
$I_p(Ca)$	Bomba de calcio en el sarcolema
I_{up}	Bomba de calcio desde el mioplasma al retículo sarcoplásmico de red (NSR)
I_{rel}	<i>Release</i> de calcio del retículo sarcoplásmico de unión (JSR)
I_{leak}	Fuga de calcio del NSR al mioplasma
$I_{K(ATP)}$	Corriente de potasio sensible a ATP
$I_{K(Na)}$	Corriente de potasio activada por sodio
$I_{ns(Ca)}$	Corriente activada por calcio no específica

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Conceptos preliminares	1
1.1.1. El corazón	1
1.1.2. Sistema de conducción	3
1.1.3. Potencial de acción cardiaco	5
1.1.4. Conducción cardiaca	10
1.1.5. Factor de seguridad en fibras cardiacas	10
1.1.6. Uniones Purkinje-ventrículo (PVJs)	15
1.2. Arritmias cardiacas	18
1.2.1. Arritmias ventriculares	19
1.2.2. Mecanismos de generación de las taquiarritmias	20
1.3. El fenómeno de reflexión en tejido ventricular	25
1.3.1. Mecanismos de reflexión	30
1.4. Arritmias propias de la fase 1B de isquemia aguda	32
1.4.1. Cambios electrofisiológicos durante la fase 1B de isquemia	34
1.4.2. Mecanismos de las arritmias de la fase 1B	41
1.5. Uso de la modelización matemática de la actividad eléctrica cardiaca	46
1.5.1. Modelos celulares cardiacos	46
1.5.2. Modelos matemáticos para las células de fibras de Purkinje	46
1.5.3. Modelos matemáticos para células ventriculares	51
2. Justificación y Objetivos	55
3. Métodos	57
3.1. Modelo del AP de fibras de Purkinje	58
3.1.1. Variación del potencial de membrana (V_m)	59
3.1.2. Concentraciones iónicas	60
3.2. Modelo del AP ventricular	62
3.3. Modelización de isquemia regional fase 1B	67

3.3.1.	Cambios electrofisiológicos	67
3.3.2.	Zona de borde	72
3.4.	Modelos implementados	75
3.4.1.	Modelos unidimensionales	75
3.4.2.	Modelo en Anillo	80
3.4.3.	Modelo bidimensional implementado para isquemia regional 1B	81
3.5.	Parámetros de interés	84
3.5.1.	Velocidad de conducción (CV)	84
3.5.2.	Duración del potencial de acción (APD)	85
3.5.3.	Factor de seguridad (SF)	85
3.5.4.	Modelo de propagación unidimensional y bidimensional	85
3.6.	Implementación informática	87
3.6.1.	Modelos unidimensionales	87
3.6.2.	Modelo bidimensional	87
4.	Resultados	89
4.1.	Reflexión en tejido ventricular	90
4.1.1.	Influencia de la corriente I_{Kr}	91
4.1.2.	Influencia de la corriente I_{Ks}	95
4.1.3.	Influencia de la corriente I_{CaL}	100
4.1.4.	Influencia de la resistencia de acoplamiento (R)	108
4.2.	Efecto arritmogénico de la isquemia ventricular 1B	115
4.2.1.	Isquemia regional 1B en fibras ventriculares	116
4.2.2.	Fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares bajo condiciones normales	126
4.2.3.	Acoplamiento Purkinje-ventrículo isquémico fase 1B	131
4.3.	Estudio de isquemia fase 1B con modelos bidimensionales	152
4.3.1.	Efecto de la variación de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ})	154
4.3.2.	Efecto de la variación en la impedancia del tejido ventricular (R_{endo})	158
4.3.3.	Efecto de la variación de $[K^+]_o$	162
4.3.4.	Generación de reentradas	165
5.	Discusión	169
5.1.	Principales hallazgos	170
5.2.	Arritmias ventriculares generadas por reflexión	172
5.2.1.	Modelización matemática del fenómeno de reflexión	172
5.2.2.	Reflexión inducida por EADs de fase 2	178
5.2.3.	Importancia de la resistencia de acoplamiento entre los segmentos	181

5.2.4.	Mecanismos que generan reflexión cardiaca	184
5.2.5.	Actividad ectópica generada por reflexión cardiaca en casos clínicos	185
5.3.	Modelización matemática de las condiciones de isquemia 1B en ventrículo	185
5.3.1.	Validación del modelo de isquemia 1B	186
5.3.2.	Efecto de la $[K^+]_o$ sobre el potencial de acción, APD y velocidad de conducción en isquemia 1B	190
5.3.3.	Cambios en las corrientes iónicas durante isquemia 1B	191
5.3.4.	Factor de Seguridad en fibras bajo isquemia 1B	192
5.4.	Bloqueo en la conducción en la unión Purkinje-ventrículo	195
5.5.	Efecto de las condiciones de isquemia 1B en la actividad eléctrica de fibras de Purkinje	196
5.5.1.	Periodo de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje en el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B	197
5.5.2.	Origen de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje	198
5.5.3.	Conducción y bloqueo en el sistema Purkinje-ventrículo isquémico 1B	198
5.6.	Reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B	200
5.7.	Limitaciones del estudio	202
6.	Conclusiones	205
7.	Futuras Líneas de Trabajo	209
Apéndices		
A.	Modelo de DiFrancesco-Noble	211
A.1.	Concentraciones iónicas normales	211
A.2.	Unidades	212
A.3.	Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble	212
A.3.1.	Corriente activada por hiperpolarización (i_f)	212
A.3.2.	Corriente diferida de potasio dependiente del tiempo (i_K)	213
A.3.3.	Corriente de potasio independiente del tiempo (i_{KI})	213
A.3.4.	Corriente transitoria de salida de potasio (i_{T0})	214
A.3.5.	Corriente de fondo de sodio ($i_{b,Na}$)	214
A.3.6.	Corriente de fondo de calcio ($i_{b,Ca}$)	215
A.3.7.	Corriente de fondo de potasio ($i_{b,K}$)	215
A.3.8.	Corriente de la bomba sodio-potasio (i_p)	215
A.3.9.	Corriente del intercambiador sodio-calcio (i_{NaCa})	215
A.3.10.	Corriente rápida de sodio (i_{Na})	216
A.3.11.	Corriente secundaria de entrada ($i_{Ca,f}$)	217
A.3.12.	Variación de las concentraciones iónicas	218

B. Modelo de Luo-Rudy fase II del potencial de acción ventricular	223
B.1. Consideraciones geométricas y eléctricas	223
B.2. Concentraciones iónicas normales	223
B.3. Unidades	224
B.4. Ecuación de la razón de cambio del potencial de membrana (V_m) .	224
B.5. Ecuación de la razón de cambio de las concentraciones iónicas . .	224
B.6. Corrientes iónicas	225
B.6.1. Corriente rápida de sodio (I_{Na})	225
B.6.2. Corriente de calcio a través de los canales tipo L (I_{CaL}) . .	226
B.6.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo T (I_{CaT}) . .	227
B.6.4. Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})	227
B.6.5. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})	228
B.6.6. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})	229
B.6.7. Corriente de meseta de potasio (I_{Kp})	229
B.6.8. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})	229
B.6.9. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})	230
B.6.10. Corriente no específica activada por calcio ($I_{ns(Ca)}$)	230
B.6.11. Corriente de la bomba de calcio ($I_{p(Ca)}$)	231
B.6.12. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)	231
B.6.13. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)	231
B.6.14. Almacenes de calcio en el mioplasma ([TRPN] y [CMDN])	232
B.6.15. Corrientes de calcio en el retículo sarcoplásmico	232
B.6.16. Cálculo analítico del almacenamiento de calcio	234
C. Modelo matemático de propagación del potencial de acción	237
C.1. Modelo de la membrana celular	237
C.2. Ecuación de propagación del AP	238
C.3. Modelo de propagación unidimensional del AP	239
C.4. Modelo de propagación bidimensional del AP	241
Bibliografía	243
Publicaciones científicas a las que esta Tesis Doctoral ha dado lugar	261

Introducción

1.1. Conceptos preliminares

1.1.1. El corazón

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón, la sangre y los vasos sanguíneos. El corazón tiene la función de bombear la sangre a través de los vasos sanguíneos para llevar oxígeno y nutrientes a las células del organismo y recoger dióxido de carbono y otros desechos de las mismas. El corazón por lo tanto es un órgano fundamental que nunca deja de funcionar en la vida de un ser humano. El corazón se localiza cerca de la línea media del tórax, en el mediastino medio (panel A de la figura 1.1), que es un conjunto de tejidos que se sitúa entre el esternón y la columna vertebral [Fagan y Sunthareswaran, 2004]. El corazón tiene la forma de un cono y su extremo puntiagudo se conoce como vértice. Casi dos tercios de la masa cardíaca se encuentran hacia la izquierda de la línea media del cuerpo.

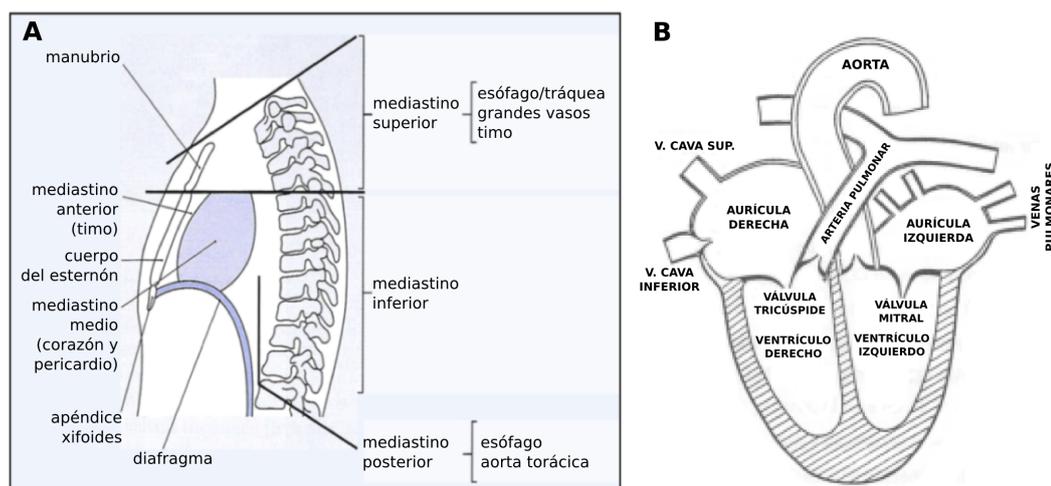


Figura 1.1 Panel A. Vista lateral del mediastino ([Fagan y Sunthareswaran, 2004], figura 2.2). Panel B. Anatomía del corazón ([Ferrero Corral et al., 1994], figura 8.1).

El corazón tiene cuatro cavidades (panel B de la figura 1.1), dos superiores o aurículas y dos inferiores o ventrículos. El corazón recibe la sangre en las aurículas y es expulsada de él al contraerse los ventrículos. El corazón recibe la sangre del organismo que necesita oxigenarse en la aurícula derecha por medio de la vena cava inferior y la vena cava superior. También recibe sangre oxigenada de los pulmones por medio de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. La comunicación entre las aurículas y los ventrículos se hace a través de unos orificios y de unas válvulas que permiten la circulación de la sangre en un sólo sentido: de la aurícula al ventrículo.

La estructura de la pared del corazón está formada por tres capas (figura 1.2): una capa externa (epicardio), una capa intermedia (miocardio medio) y una capa interna (endocardio). El epicardio es una capa delgada y transparente, y le da una textura lisa y resbaladiza al corazón. El miocardio medio o capa intermedia, también llamado músculo cardíaco, comprende gran parte de la masa cardíaca y de él depende la función de bombeo. El endocardio es la capa interna, es delgada y constituye un revestimiento liso para las cavidades y válvulas cardíacas [Tortora y Grabowski, 2000].

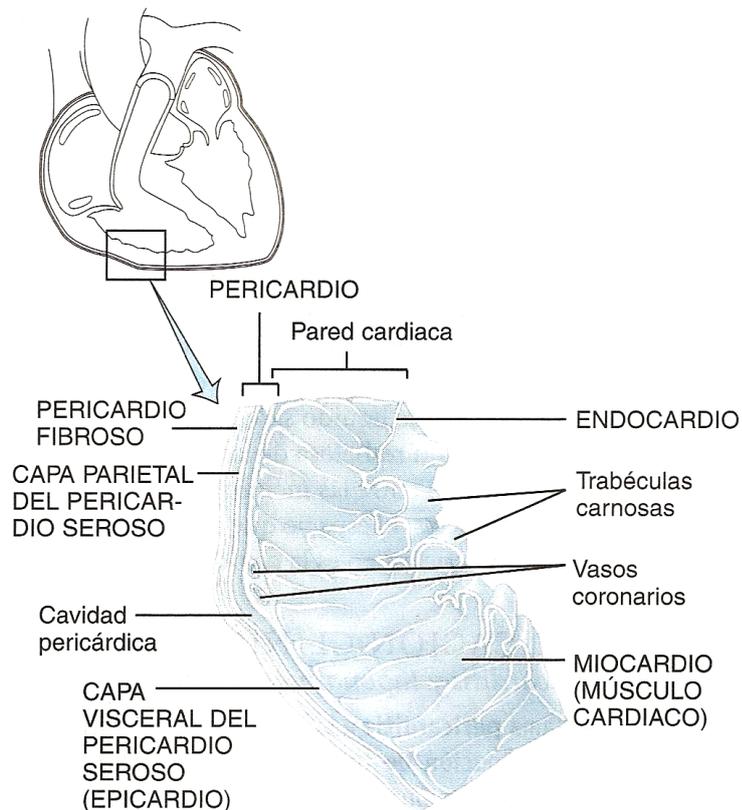


Figura 1.2 Pared cardíaca. La pared cardíaca está formada por tres capas: el epicardio, el miocardio medio y el endocardio. Se muestra también la membrana que envuelve y protege al corazón, el pericardio ([Tortora y Grabowski, 2000], figura 20.2-a).

Las cuatro cavidades cardiacas tienen diferente espesor. Las aurículas tienen una pared delgada, que en promedio tiene un grosor de 0.5 mm. En el caso del ventrículo derecho, su espesor es de 2 a 4 mm. El ventrículo izquierdo tiene la pared con mayor grosor, de 8 a 11 mm. La diferencia en espesor de los ventrículos, se debe a que el ventrículo izquierdo tiene que desarrollar una presión aproximadamente 5 veces mayor que la presión desarrollada por el ventrículo derecho.

El corazón está formado por dos tipos de fibras en las que tiene lugar la actividad eléctrica:

1. Fibras musculares responsables de la contracción, y
2. Fibras de conducción especializadas que tienen como misión propagar a todo el corazón la actividad eléctrica para que las fibras musculares se puedan contraer.

Las fibras musculares forman el tejido cardiaco llamado miocardio medio y están compuestas por muchas células individuales conectadas en serie. Las células musculares cardiacas están separadas por los discos intercalares, que son membranas celulares con una resistencia eléctrica 400 veces menor que la membrana celular de las células musculares cardiacas.

1.1.2. Sistema de conducción

Las fibras de conducción especializadas del corazón forman un sistema de conducción encargado de que se lleven a cabo dos actividades fundamentales: la diástole y la sístole. La diástole consiste en la relajación del corazón para que la sangre llene sus cavidades, mientras que la sístole es la contracción del corazón para que la sangre sea impulsada de las aurículas a los ventrículos y de los ventrículos hacia las arterias y venas. La diástole y la sístole se realizan de manera alternada en las aurículas y los ventrículos y forman lo que se conoce como ciclo cardiaco. En un ciclo cardiaco normal ocurren las siguientes actividades:

a) Sístole auricular-Diástole ventricular. La contracción de la aurícula hace que la sangre que está en la aurícula sea impulsada al ventrículo que está relajado. Las aurículas se vacían y los ventrículos se llenan de sangre.

b) Diástole auricular-Sístole ventricular. La contracción del ventrículo impulsa la sangre hacia las arterias, al mismo tiempo la aurícula que está relajada permite la entrada de sangre de las venas. Las aurículas se llenan y los ventrículos se vacían de sangre.

Un ciclo cardiaco comprende la sístole y la diástole tanto ventriculares como auriculares y corresponde a los eventos que ocurren desde el inicio de un latido hasta el comienzo del siguiente. Cada ciclo cardiaco se inicia con la generación

espontánea de un potencial de acción en el nodo sinoauricular o nodo sinusal. La ubicación del nodo sinusal se muestra en el panel A de la figura 1.3.

Los latidos cardiacos tienen lugar debido a la existencia de células autoexcitables en el corazón. Estas células generan repetidamente impulsos eléctricos denominados potenciales de acción (que se originan de manera espontánea), que producen las contracciones del corazón. Las células autoexcitables del corazón forman las fibras de conducción especializadas que llevan a cabo dos funciones importantes. La primera es la de un marcapasos que establece el ritmo del latido cardiaco. La segunda es constituir una trayectoria o ruta para conducir de manera eficiente a todo el miocardio el potencial de acción generado por el marcapasos. Las células de las fibras de conducción especializadas forman el sistema de conducción cardiaco y que, en términos generales, está compuesto de los siguientes elementos:

1. Un marcapasos u oscilador natural conocido como nodo sinoauricular (SA) o nodo sinusal. Las dimensiones del nodo SA son de 1 a 2 cm de largo y alrededor de 0.5 cm de ancho [Bharati y Lev, 1995]. Está ubicado en la pared superior de la aurícula derecha. El potencial de acción generado por este nodo se propaga a las aurículas por las fibras o vías internodales, conocidas también como vías preferenciales, hasta llegar al nodo aurículo-ventricular (AV). Las aurículas se contraen al paso del potencial de acción.
2. Nodo aurículo-ventricular (AV). Está localizado en la aurícula derecha entre el seno coronario y la válvula tricúspide y tiene unas dimensiones aproximadas de 5 a 7 mm de largo y de 2 a 5 mm de ancho. Este nodo sirve como punto de reunión de los potenciales de acción que se han propagado por las aurículas.
3. Haz de His. Es un conjunto de fibras que parten del nodo AV y cruzan el tabique aurículo-ventricular, y constituye el único punto de conexión entre las aurículas y los ventrículos.
4. Ramas derecha e izquierda del haz de His. El haz de His se divide en dos ramas con trayecto en el tabique interventricular y con dirección al vértice del corazón.
5. Fibras de Purkinje. Estas fibras están compuestas por células que conducen rápidamente los potenciales de acción, primero al vértice del miocardio y luego hacia arriba, al resto de las fibras musculares del miocardio. Las fibras de Purkinje se localizan en el subendocardio.

El panel B de la figura 1.3 muestra al sistema de conducción especializado con sus elementos más importantes. La frecuencia con que se generan los potenciales de acción espontáneos en el nodo sinusal es de 70 a 80 veces por minuto. El nodo sinusal recibe el nombre de marcapasos principal, ya que el nodo AV también

puede autogenerar potenciales de acción espontáneos pero a una frecuencia más baja, del orden de 40 a 60 veces por minuto. Cuando el nodo AV no recibe los estímulos generados por el nodo sinusal, este nodo tiene la función de un marcapasos secundario para el control del ritmo cardiaco. Las células de las fibras de Purkinje también tienen la propiedad de generar potenciales de acción espontáneos, pero a una frecuencia aún más baja, del orden de 30 a 40 veces por minuto.

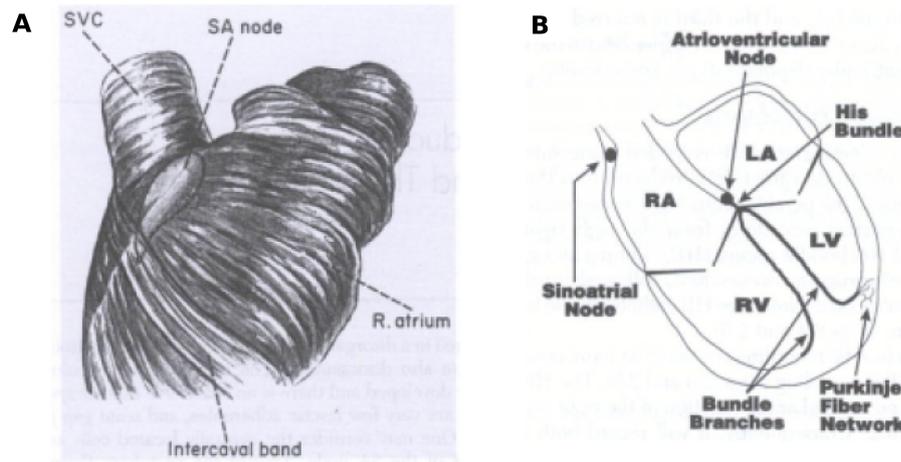


Figura 1.3 Sistema de conducción cardiaco. Panel A. Ubicación del nodo sinoauricular o nodo sinusal ([Bharati y Lev, 1995], 1995], figura 1.1). **Panel B.** Se muestran los elementos que forman el sistema de conducción cardiaco ([Lauer y Sung, 1995], figura 2.1).

1.1.3. Potencial de acción cardiaco

La actividad eléctrica de las células cardiacas se debe principalmente a dos situaciones. La primera es que existe una diferencia en las concentraciones de diferentes iones (principalmente de sodio, potasio y calcio) en el medio intracelular y extracelular. La segunda se debe a que en la membrana celular se encuentran incrustadas moléculas que permiten el transporte de esos iones entre el interior y el exterior de las células.

El potencial de membrana es la diferencia de potencial que se puede medir entre el interior y el exterior de la membrana plasmática celular. Cuando las células están en reposo, el potencial de membrana es negativo, tomando como referencia al medio extracelular, y se conoce como potencial de reposo. El potencial de reposo varía en un rango aproximado de -85 a -90 milivoltios (mV). El potencial de acción es un cambio rápido en el potencial de membrana, que de manera transitoria se hace positivo, para posteriormente regresar a su potencial de reposo. Para generar un potencial de acción es necesario que el potencial de membrana alcance un cierto valor

umbral o umbral de disparo. Las células excitables del corazón (miocitos) desarrollan potenciales de acción tras un estímulo originado en el nodo sinoauricular, y llevado a todo el músculo cardíaco por el sistema de conducción especializado. Si el estímulo no es capaz de hacer que el potencial de membrana alcance el umbral de disparo, se dice que la estimulación es subumbral. Los estímulos que pueden desarrollar potenciales de acción se llaman estímulos supraumbrales. Los potenciales de acción desarrollados son fundamentales para la contracción del corazón. En el corazón se registran dos tipos de potenciales de acción:

1. Potenciales de acción de respuesta rápida: éstos son producidos en las vías preferenciales de las aurículas, las fibras miocárdicas de las aurículas y los ventrículos, el haz de His, las ramas izquierda y derecha del haz de His y las fibras de Purkinje.

2. Potenciales de acción de respuesta lenta: éstos se desarrollan en el nodo sinoauricular y el nodo aurículo-ventricular (AV).

La figura 1.4 muestra los cambios en el potencial registrados en las células del corazón [Berne y Levy, 1999]. En los potenciales de acción se distinguen varias fases: las diversas fases del potencial de acción cardíaco corresponden a cambios en la conductancia de la membrana celular a los iones de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}). La conductancia es un índice de la permeabilidad de la membrana para un cierto ión. Las corrientes iónicas de los tres elementos mencionados son fundamentales en la forma que tiene el potencial de acción.

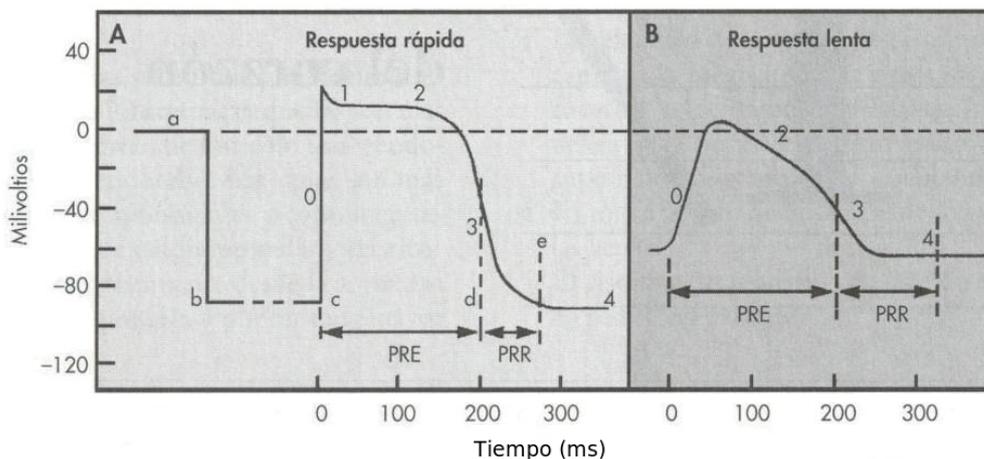


Figura 1.4 Potenciales de acción lentos y rápidos registrados en el corazón. Se pueden observar las diferencias importantes entre ambos tipos de potencial de acción ([Berne y Levy, 1999], figura 17-1). Los números indican las diferentes fases del potencial de acción.

Las distintas fases de los potenciales de acción de respuesta rápida son las siguientes:

Fase 0. Es la fase inicial del potencial de acción y se caracteriza por un ascenso muy rápido del potencial hasta llegar a valores positivos. El tiempo que dura esta fase es de aproximadamente 1 ms. En esta fase, cuando se alcanza el potencial de umbral, se abren los canales rápidos de sodio (controlados por voltaje) lo que permite la entrada de iones Na^+ (corriente rápida de sodio, I_{Na}). La gráfica de la evolución temporal para esta corriente se muestra en la figura 1.5, panel 1B. La inactivación de los canales rápidos de sodio se produce poco tiempo después de su activación (alrededor de 1 ms) [Luo y Rudy, 1994a]. Esta fase también se llama fase de despolarización (indicada con el número 0 en los paneles A y B de la figura 1.4).

Fase 1. Es un periodo breve de repolarización que da como resultado un potencial en forma de pico. La repolarización hace que el potencial de membrana comience a descender. La repolarización requiere entonces corrientes que salgan del medio intracelular. Las más importantes son la corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}) (panel 2B de la figura 1.5), la corriente de potasio (corriente saliente) de meseta o *plateau* (I_{Kp}) (panel 2C de la figura 1.5) y la corriente transitoria de salida I_{to} . La corriente I_{K1} tiene dos picos importantes de corriente (corriente saliente), cuando se inicia la fase 1 tiene un pico rápido y de corta duración. El otro pico se presenta en la fase 3 e influye en la repolarización progresiva del potencial.

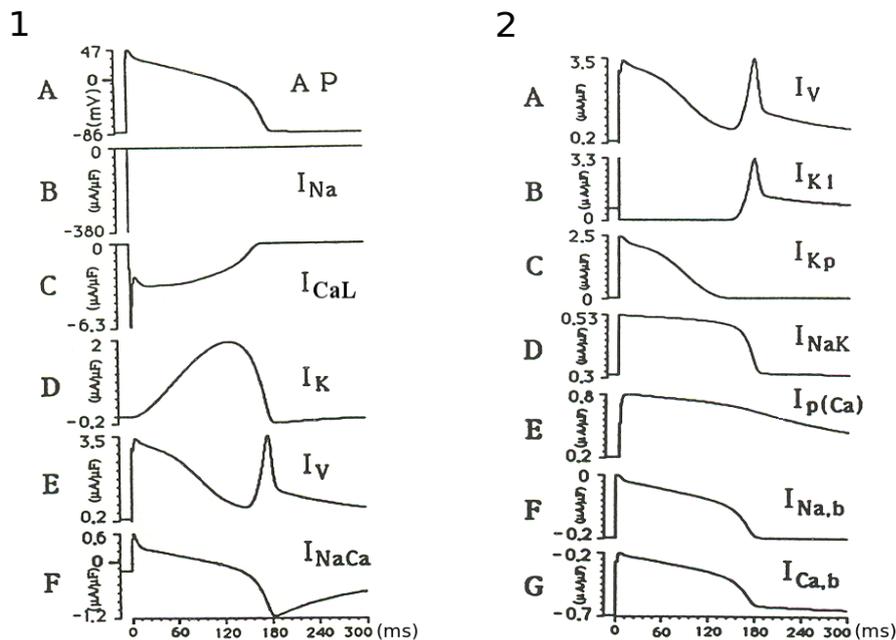


Figura 1.5 Corrientes iónicas. **Panel 1.** Gráficas que muestran las principales corrientes iónicas y que determinan la forma del potencial de acción ([Luo y Rudy, 1994a], figura 13). **Panel 2.** Gráficas que muestran la corriente total independiente del tiempo I_{V} , y sus diferentes componentes. Las corrientes que tienen mayor influencia son la corriente de potasio independiente del tiempo I_{K1} y la corriente de potasio de meseta I_{Kp} ([Luo y Rudy, 1994a], figura 18).

Otra corriente de menor amplitud es la corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK}), esta bomba expulsa hacia el exterior de la célula iones de sodio e impulsa hacia el interior iones de potasio en una relación de 3 a 2 (corriente saliente). La corriente de la bomba sodio-potasio tiene como objetivo restablecer las concentraciones iniciales de sodio y potasio de los medios intracelular y extracelular. El pico de la fase 1 está influida de manera determinante por las corrientes de potasio I_{K1} e I_{Kp} .

Fase 2. La fase de meseta (*plateau*) tiene una duración de aproximadamente 200 ms, el potencial de membrana es positivo y casi constante, y continúa la fase de repolarización de las células. El potencial de membrana permanece en esta fase cerca de los 0 mV debido a la velocidad lenta de repolarización. La corriente de meseta de potasio I_{Kp} tiene una influencia importante en los instantes iniciales de la fase de meseta. Otra corriente de potasio, comienza a tener una importancia relevante, es la corriente rectificadora diferida de potasio (I_K). Para compensar a estas corrientes salientes, se activan los canales de calcio tipo L, aproximadamente 3 milisegundos después del inicio de la fase 0. La activación de los canales produce una corriente entrante de iones de calcio. Las corrientes de potasio salientes I_K e I_{Kp} y la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) entrante dan la forma de meseta a esta fase del potencial de acción.

Fase 3. Es una repolarización progresiva que hace al potencial de acción otra vez negativo. En esta fase, la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) comienza a decrecer hasta llegar a cero. La corriente rectificadora diferida de potasio (I_K) alcanza su valor máximo y comienza a reducirse. La corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}) tiene su segundo pico. La corriente neta saliente es mayor que la corriente neta entrante, por lo tanto se tiene una repolarización progresiva. La corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa}), comienza a tener influencia, haciendo lenta la repolarización progresiva. La repolarización se ha completado al final de esta fase.

Fase 4. Finalmente cuando la repolarización se ha completado, se alcanza el potencial de reposo y el interior de la célula es nuevamente negativo (-90 mV). En la fase de reposo la corriente neta a través de la membrana de las células cardiacas es muy cercana a cero. Esta fase es señalada con el número 4 en los paneles A y B de la figura 1.4. Para alcanzar el potencial de reposo, el intercambiador sodio-calcio tiene la función de restablecer la concentración de calcio intracelular (expulsando calcio). El intercambiador sodio-calcio intercambia un ión de calcio por tres de sodio. Por otra parte, existe un exceso de sodio en interior de la célula y de potasio en el medio extracelular, por lo que la bomba sodio-potasio se activa para restablecer las concentraciones para estos dos iones, extrayendo sodio e introduciendo potasio.

Células autoexcitables

En el caso de potenciales de acción de respuesta lenta, su potencial de reposo es menos negativo, la pendiente de ascenso y la amplitud son menores, y no existe un potencial en forma de pico (fase 1).

La contracción del corazón debe ser organizada, de modo que primero se lleve a cabo la contracción de las aurículas y después de un pequeño retardo, la contracción de los ventrículos. El retardo en la contracción se debe a que el nodo aurículo-ventricular (nodo AV) tiene una velocidad de conducción muy lenta y los impulsos generados en el nodo sinoauricular (nodo SA) sufren un retardo de 0.09 s. En la figura 1.6 se muestran los potenciales de acción en las fibras del sistema de conducción y en las fibras musculares del miocardio. En la figura también se observa el retardo que se produce en los potenciales de acción cuando éstos se propagan por el sistema de conducción especializado y por el miocardio.

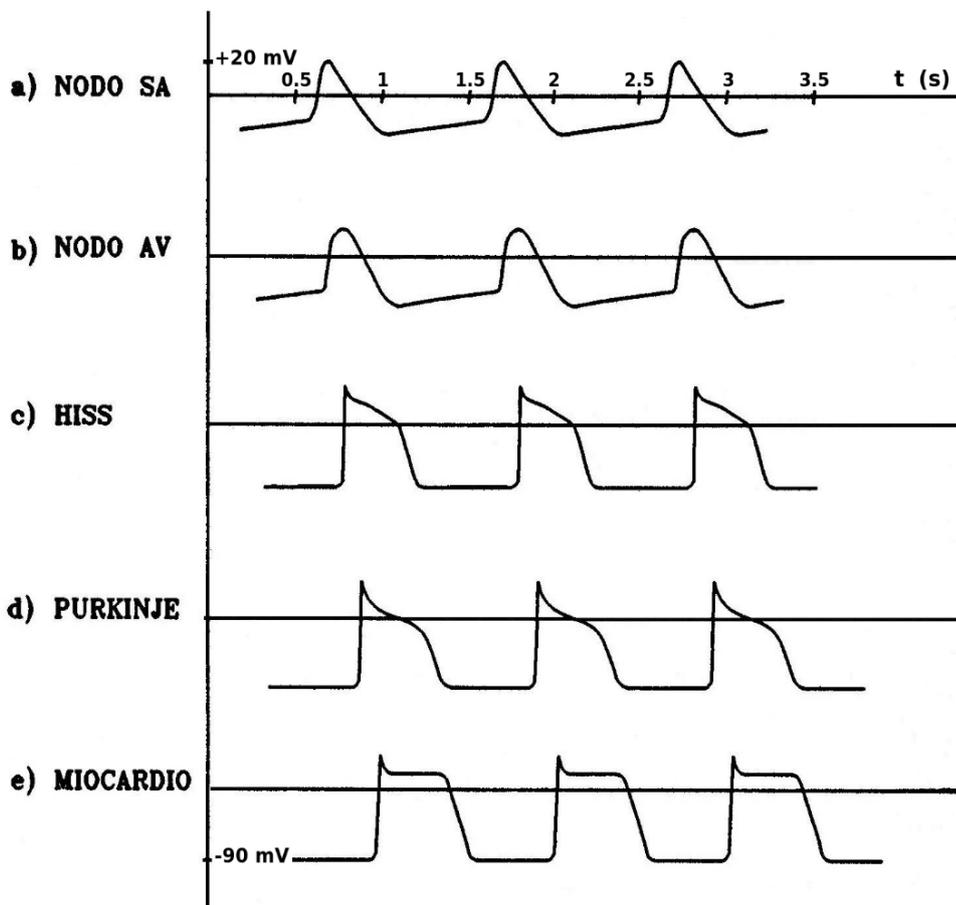


Figura 1.6 Potenciales de acción en las diferentes fibras cardíacas ([Ferrero Corral et al., 1994], figura 8.3).

1.1.4. Conducción cardiaca

La secuencia de excitación normal del corazón requiere, la propagación de un impulso despolarizante del sistema de conducción especializado, a los tejidos miocárdicos auricular y ventricular (conducción anterógrada). Los potenciales de acción correspondientes a las fibras del miocardio son los que generan campos extracelulares que se pueden medir a nivel de la piel. Estudios microscópicos del tejido cardiaco, muestran que el miocardio está formado por células cuya morfología puede ser simplificada y aproximada a la de un cilindro, con una longitud de $100\ \mu\text{m}$ y un diámetro de $22\ \mu\text{m}$. Se puede considerar para propósitos de análisis, que las fibras del corazón están formadas por la interconexión de muchas células, en promedio cada miocito se conecta con otros 12. Las células que forman las fibras cardiacas se interconectan de manera longitudinal y transversal para formar el músculo del miocardio. La velocidad de conducción (CV) longitudinal ($56\ \text{cm/s}$) es aproximadamente tres veces mayor que la velocidad de conducción transversal ($18\ \text{cm/s}$) [Viswanathan et al., 1999].

En la interconexión de las fibras, existe una parte de la membrana celular, que separa los citoplasmas de cada fibra. Estas regiones de membranas celulares se llaman discos intercalares. Los discos intercalares tienen unos canales (*gap junctions*) que comunican a las células entre sí, y constituyen trayectorias de baja resistencia, 400 veces menor que la membrana celular, lo que permite el flujo de iones entre las células vecinas. Por estas trayectorias se lleva a cabo la propagación de los potenciales de acción a través de las células del corazón (miocitos), es decir, el acoplamiento eléctrico entre las células cardiacas es a través de los *gap junctions*. El valor de la conductancia g_j de los *gap junctions* se ha estimado para diferentes especies animales. Por ejemplo, Kieval et al. en pares aislados de miocitos ventriculares de conejo obtuvieron un valor para la g_j de $1.24\ \mu\text{S}$ [Kieval et al., 1992] y Weingart en pares de células ventriculares de rata estimó una g_j de $0.588\ \mu\text{S}$ [Weingart, 1986]. El acoplamiento intercelular tiene una gran influencia en la conducción del potencial de acción, además de afectar la duración del potencial de acción y su variación espacial [Rudy, 2005]. Cuando se reduce el acoplamiento eléctrico debido a los *gap junctions* (disminución de g_j) se hace más lenta la velocidad de conducción de los potenciales de acción.

1.1.5. Factor de seguridad en fibras cardiacas

El factor de seguridad (*Safety Factor*, SF) para la conducción es un parámetro cuantitativo basado en la relación fuente-sumidero (*source-sink relationship*) de carga eléctrica, la cual es fundamental para poder llevar a cabo la actividad eléctrica de las células del tejido cardiaco. El factor de seguridad nos indica el éxito o fracaso de la propagación del potencial de acción (AP). Cuando una célula está excitada, puede suministrar (*source*) carga eléctrica a las células vecinas no excitadas. Las células no excitadas demandan (*sink*) carga eléctrica de la célula excitada. La

célula excitada debe entregar suficiente carga eléctrica a las células vecinas no excitadas para despolarizarlas y alcanzar el umbral de excitación. Cuando una célula no excitada alcanza el umbral se genera un potencial de acción y la célula pasa de demandar carga eléctrica, a poder suministrar carga eléctrica, este proceso se repite en las células de las fibras cardiacas dando origen a la propagación del potencial de acción [Kleber y Rudy, 2004].

En la definición del factor de seguridad se han propuesto varios enfoques. Delgado y colaboradores [Delgado et al., 1990] lo definieron como la razón de la carga axial total disponible para despolarizar al tejido, dividida por la carga umbral (carga axial total/carga umbral). La carga umbral es la carga suficiente para tener una propagación continua. Para propagación uniforme, el SF debe ser ≥ 1 .

Leon y Roberge [Leon y Roberge, 1991] consideraron que la subida del potencial de acción (*action potential upstroke*) es el mayor determinante de la propagación. En la figura 1.7 se muestra la subida del potencial de acción, donde se observa que el nivel umbral separa la región del factor de seguridad (SF) de la región del factor de carga (CF). El factor de carga (CF) está definido por la relación I_m/I_{in} . Para un segmento de cable se tiene que:

$$I_m = I_{in} - I_{out},$$

donde I_m es la corriente total de membrana, I_{in} es la corriente de entrada e I_{out} es la corriente de salida.

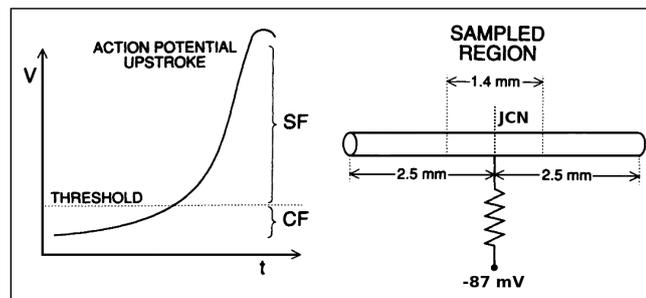


Figura 1.7 La subida del potencial de acción es determinante en el cálculo del factor de seguridad (SF). El umbral separa las regiones del factor de seguridad (SF) y del factor de carga (CF) ([Leon y Roberge, 1991], panel inferior de la figura 2).

La corriente total de membrana (I_m) representa también la suma de la corriente capacitiva ($I_c = C_m dV/dt$) y la corriente iónica (I_{ion}). La corriente iónica (I_{ion}) se debe principalmente a iones de sodio y es menor que cero una vez alcanzado el umbral de despolarización. Durante la subida del potencial de acción, I_c es una corriente de salida, mientras que I_{ion} es una corriente de entrada. Cuando la carga generada por I_{ion} es mayor que la que requiere I_c , se puede hacer una contribución de carga a I_{out} con lo cual se garantiza que se tenga propagación.

Leon y Roberge definieron al factor de seguridad (SF) como el exceso de carga disponible que puede contribuir con carga a la membrana de las células no excitadas para su despolarización, es decir:

$$SF = \frac{\int_A I_{ion} dt}{\int_B I_m dt} = \frac{\int_A I_{ion} dt}{\int_B (I_{ion} + I_c) dt} \quad \begin{array}{l} A = \{t | I_{ion} < 0\} \\ B = \{t | I_m < 0\} \end{array} \quad (1.1)$$

El numerador de la ecuación representa la carga total generada por la corriente I_{ion} durante la subida del potencial de acción, en tanto que el denominador es la carga total disponible una vez que la corriente capacitiva (I_c) se ha tomado en cuenta. Los límites de integración se establecen para que sólo se consideren cuando son corrientes entrantes I_{ion} e I_m . En el caso de que el $SF \leq 1$, no hay contribución de I_{ion} a I_{out} y la propagación es decreciente hasta que ya no se lleva a cabo. Leon y Roberge estimaron que la propagación estable en un cable uniforme corresponde a un factor de seguridad de 2.17.

Otra formulación del factor de seguridad para la conducción fue propuesta por Shaw y Rudy, quienes lo definieron como la razón de la carga generada para la fibra debida a la excitación celular y la cantidad mínima de carga requerida para provocar excitación [Shaw y Rudy, 1997b; Wang y Rudy, 2000; Kleber y Rudy, 2004]. Un $SF > 1$ indica que se produjo más carga durante la excitación, que la carga requerida para causar excitación. Si el $SF < 1$ los requerimientos de carga no son satisfechos y la propagación del potencial de acción fallará. Para el cálculo del SF de acuerdo a la formulación de Shaw y Rudy, se utiliza la siguiente ecuación [Shaw y Rudy, 1997b]:

$$SF = \frac{\int_A I_c dt + \int_A I_{out} dt}{\int_A I_{in} dt} \quad A | Q_m > 0 \quad (1.2)$$

donde I_c es la corriente capacitiva de la célula considerada, I_{out} es la corriente axial entre la célula considerada y sus vecinas, I_{in} es la corriente axial que entra a la célula y Q_m es la carga neta de membrana que se calcula mediante la integral de la corriente transmembrana durante el tiempo t . A es el límite de integración para el SF y corresponde al periodo en el que la célula considerada demanda (*sink*) carga eléctrica, periodo durante el cual la célula ha consumido más carga de la que ha producido. Bajo este enfoque, el factor de seguridad calculado para una célula en particular, considera la carga perdida y ganada con respecto a toda la fibra.

Esta definición del SF considera los cambios en la excitabilidad debido al tiempo de carga y el efecto de cambios en el acoplamiento intercelular. La excitabilidad

reducida de la membrana celular es provocada por una disminución en la disponibilidad de los canales rápidos de sodio, por lo tanto, la excitabilidad de la membrana se puede reducir decrementando la conductancia máxima (\bar{g}_{Na}) de la corriente rápida de sodio (I_{Na}). La excitabilidad reducida ocurre bajo condiciones de isquemia aguda del miocardio, taquicardia o el tratamiento con agentes antiarrítmicos clase I. La excitabilidad reducida de la membrana disminuye el factor de seguridad (figura 1.8), ya que una disponibilidad menor de canales de sodio provoca una conducción más lenta de los potenciales de acción que tienen una subida de potencial (*upstroke*) también más lenta.

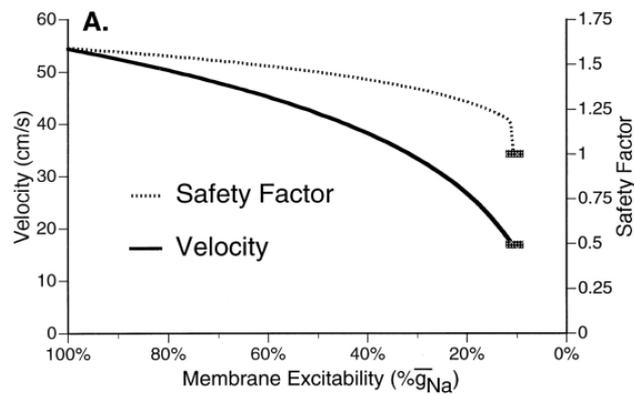


Figura 1.8 Factor de seguridad y velocidad de conducción en función de la conductancia máxima (\bar{g}_{Na}) de la corriente rápida de sodio (I_{Na}) ([Shaw y Rudy, 1997b], panel A de la figura 4).

En la figura 1.9 se muestra el SF y la velocidad de conducción en función de la conductancia de los *gap junctions* (g_j). El SF muestra un comportamiento bifásico en respuesta a la reducción de g_j . El valor máximo del SF ocurre en $g_j=0.023 \mu S$, que corresponde a una reducción en el acoplamiento celular por un factor de 15, comparado con el valor normal de g_j de $2.5 \mu S$ [Shaw y Rudy, 1997b].

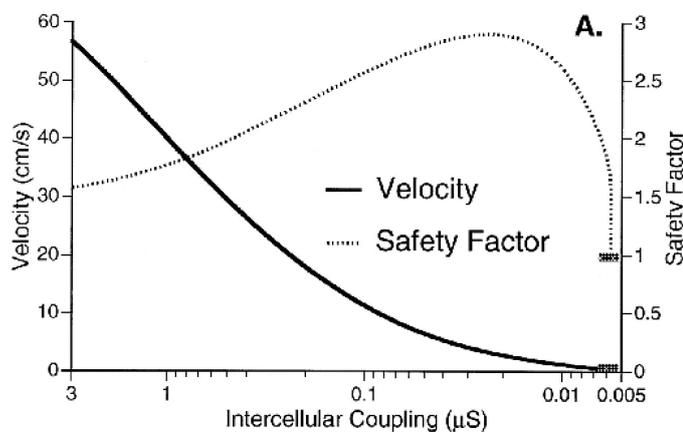


Figura 1.9 Factor de seguridad y velocidad de conducción en función del acoplamiento intercelular g_j en una fibra multicelular ([Shaw y Rudy, 1997b], panel A de la figura 6).

La estimación del SF en fibras no homogéneas es diferente, puesto que Q_m tiene un comportamiento complejo. Además, el SF no es constante ya que varía con la posición a lo largo de la fibra (figura 1.10). Las no homogeneidades hacen que aparezcan regiones con desajustes suministro-demanda en la fibra [Wang y Rudy, 2000]. En una transición con una porción de fibra que representa una gran demanda de carga eléctrica (por ejemplo, la expansión del tejido), en las células anteriores a la transición Q_m puede llegar a ser grande y negativa (suministro de carga), lo que indica la gran cantidad de carga eléctrica que suministraron a la parte de la fibra posterior a la transición para excitarla. La parte de la fibra, que está después de la transición (demanda grande de carga), requiere un valor grande positivo para la carga neta de membrana Q_m para que se despolaricen las células y alcancen el umbral.

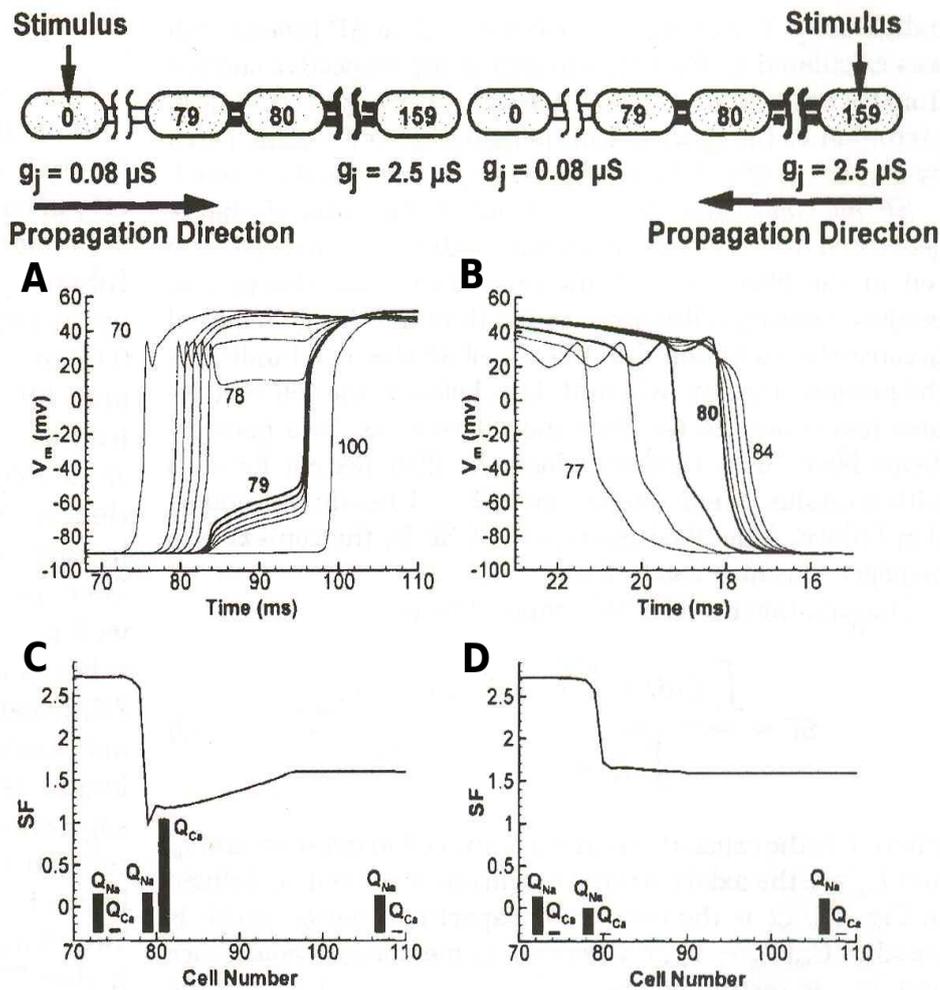


Figura 1.10 Conducción a lo largo de una fibra cardíaca con inhomogeneidades en el acoplamiento intercelular, el cual se realiza variando la conductancia de los *gap junctions* (g_j). En paneles C y D se muestra el factor de seguridad (SF) a lo largo de la fibra ([Wang y Rudy, 2000], figura 2).

Recientemente, Romero et al. han propuesto un método nuevo y simplificado para el cálculo del SF [Romero et al., 2009; Romero et al., 2005]. La sensibilidad del SF al intervalo de integración es despreciable fuera de la fase de despolarización, delimitada por el instante en que la derivada del potencial transmembrana (dV/dt) alcanza el 1% de su valor máximo ($t_{1\%}$) y el instante en que el potencial de membrana es máximo ($t_{V_{max}}$). Esta manera de estimar el intervalo de integración, simplifica el cálculo del SF, lo cual tiene importante aplicación en tejidos bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Mediante estructuras 2D y 3D de la pared ventricular, Aslanidi y colaboradores [Aslanidi et al., 2009] estudiaron la características de la conducción a través de la unión Purkinje-ventrículo empleando la formulación de Romero et al. Mediante un modelo 2D de un haz de fibras de Purkinje con espesor d_1 conectado por medio de una PVJ a una superficie rectangular (*slice*) de tejido ventricular (ver el panel A de la figura 1.11), Aslanidi et al. analizaron los cambios en el factor de seguridad y la velocidad de conducción para distintos espesores de la fibra de Purkinje (panel B de la figura 1.11).

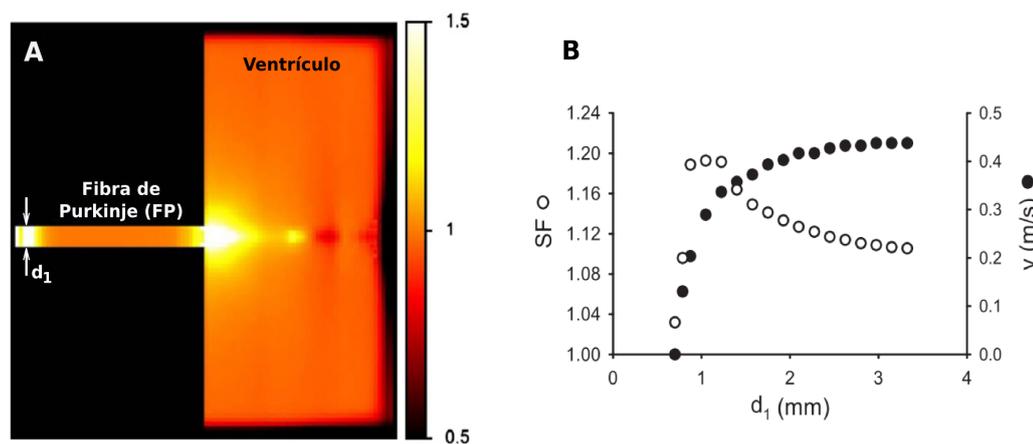


Figura 1.11 Panel A. Distribución del factor de seguridad en un modelo 2D Purkinje-ventrículo ([Aslanidi et al., 2009], panel B figura 12). **Panel B.** Dependencia de la velocidad de conducción (v) y del factor de seguridad (SF) con respecto a la anchura (d_1) de la fibra de Purkinje (PF) ([Aslanidi et al., 2009], panel A figura 13).

1.1.6. Uniones Purkinje-ventrículo (PVJs)

La secuencia de excitación normal en el corazón involucra la propagación de un impulso eléctrico despolarizante a través del sistema de fibras de Purkinje que presenta una conducción rápida, para posteriormente dirigirse hacia las células ventriculares del subendocardio [Li et al., 1994]. La conducción de Purkinje a ventrículo es, por lo tanto, un paso esencial en la secuencia de excitación cardiaca. La red de Purkinje es una capa delgada de tejido que está acoplada al miocardio ventricular mucho más grueso, en numerosos sitios discretos en el subendocardio llamados uniones Purkinje-ventrículo (*Purkinje-ventricular junctions*, PVJs) o uniones Purkinje-músculo ventricular (*Purkinje-muscle junctions*, PMJs) [Huelsing et al.,

1998]. En la figura 1.12 se muestra una imagen 3D donde se observa la red de Purkinje sobre la superficie de endocardio de un corazón de conejo. Se puede considerar que la secuencia de activación de la unión Purkinje-ventrículo consta de tres componentes:

- El primero, es una capa de células de Purkinje que existe en la mayor parte de la superficie del endocardio.
- El segundo, son regiones de unión (formadas por células de transición) entre las células de Purkinje superficiales y las células musculares.
- El tercero, es la capa del subendocardio de células musculares [Veenstra et al., 1987].

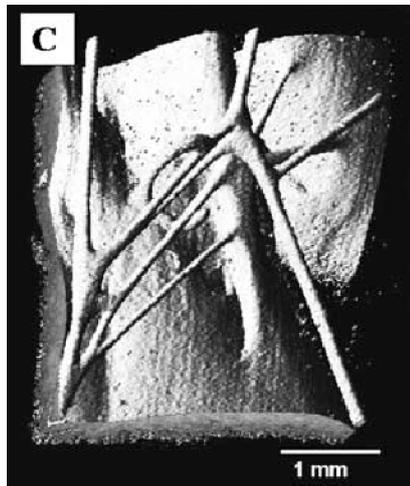


Figura 1.12 Imagen OCT (*optical coherence tomography*) tridimensional (3D) de la red de Purkinje sobre la superficie de endocardio de un corazón de conejo ([Jenkins et al., 2005], panel C figura 1).

Los estudios realizados sobre la propagación de impulsos a través de la unión Purkinje-ventrículo (*Purkinje-muscle junctions*, PVJs) han mostrado que:

1. La activación del músculo ventricular ocurre por medio de la red de fibras de Purkinje sólo en sitios discretos cerca de la base del músculo papilar. Estudios realizados en corazones caninos, indican que la propagación es exitosa sólo en un subconjunto de estas uniones [Morley et al., 2005]. También se ha mostrado que la región de las uniones Purkinje ventrículo (PVJs) de los músculos papilares, presenta un alto grado de inhomogeneidad espacial, por lo que se puede tener conducción bidireccional, bloqueo bidireccional o bloqueo unidireccional entre las capas de células de Purkinje y ventrículo [Joyner et al., 1984].

La diferencia en el retardo de la conducción es debida principalmente a la resistencia de membrana diastólica (R_m) de las células de Purkinje y ventrículo, ya que el promedio de la R_m en las células de Purkinje es aproximadamente 3.4 veces mayor que la media de la R_m de las células ventriculares. La resistencia de membrana diastólica de Purkinje ($R_{m,p}$) de acuerdo a las mediciones hechas por Huelsing et al. [Huelsing et al., 1998] es de $107 \Omega\text{-cm}$, en tanto que la resistencia de membrana diastólica de ventrículo ($R_{m,v}$) tiene un valor de $41 \Omega\text{-cm}$.

1.2. Arritmias cardiacas

Una arritmia es cualquier desviación del ritmo sinusal normal. Las arritmias pueden ser mortales ya que interrumpen el funcionamiento mecánico del corazón y provocan disturbios en la contracción coordinada del miocardio, evitando el suministro suficiente de sangre al cuerpo. Las arritmias cardiacas se dividen típicamente en bradiarritmias (bradicardias) y taquiarritmias (taquicardias). Las bradiarritmias causan que el ritmo cardiaco sea más lento que el normal, mientras que las taquiarritmias aceleran el ritmo cardiaco por encima del normal. Las taquiarritmias tienen mecanismos y manifestaciones mucho más variados que las bradiarritmias. Además las taquiarritmias usualmente presentan un inicio instantáneo que puede producir pérdida de la conciencia y la muerte, mientras que las bradicardias exhiben un inicio más gradual lo que permite tiempo suficiente para el diagnóstico y tratamiento [Jordan y Christini, 2006]. Las taquicardias se pueden clasificar anatómicamente de acuerdo a la ubicación del origen de la taquiarritmia en:

- a) Taquicardias auriculares.
- b) Taquicardias de unión o nodales.
- c) Taquicardias ventriculares.
- d) Taquicardias con mediación de una trayectoria accesoria.

Las taquiarritmias auriculares incluyen fibrilación auricular, *flutter* auricular, taquicardia auricular multifocal, y taquicardia auricular focal (ectópica). En cuanto a las taquicardias que involucran al nodo aurículo-ventricular (AV) o unión AV, un circuito reentrante o en raras ocasiones un foco ectópico es localizado en la región del nodo AV, de modo que la taquicardia reentrante en el nodo (AV) es la taquicardia más común que involucra al nodo AV en adultos. En términos clínicos, las taquicardias se pueden clasificar por las características de su electrocardiograma (ECG): complejo QRS ancho y complejo QRS angosto, o ECG regular y ECG irregular [Reising et al., 2007].

Ritmos sinusales alterados

La taquicardia y bradicardia sinusales son provocadas por la actividad nerviosa autónoma. Por lo general, se requieren varios latidos para obtener un nuevo

estado estable. La taquicardia (> 100 latidos/minuto en adultos) normalmente es consecuencia de ejercicio, emociones o fiebre. La taquicardia sinusal muestra ondas P normales con un intervalo P-R estable. La bradicardia (< 60 latidos/minuto) se presenta en atletas o en pacientes con elevación de la presión intracraneal. Las arritmias sinusales se presentan normalmente en jóvenes y debido a cambios del ritmo cardiaco con la respiración.

1.2.1. Arritmias ventriculares

Taquicardia ventricular

La taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*, VT) presenta una frecuencia cardiaca superior a los 100 latidos por minuto, generalmente en un rango de 110 a 250. El inicio o la terminación de la taquicardia ventricular puede ser repentina o gradual. La taquicardia ventricular no mantenida (*nonsustained ventricular tachycardia*, NSVT) es un tipo de arritmia que presenta entre tres o más latidos consecutivos que se originan debajo del nodo AV y tiene una duración menor a 30 segundos, cuando dura más de 30 segundos se le llama taquicardia ventricular sostenida [Huszar, 2002; Jordan y Christini, 2006].

Fibrilación ventricular

La fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*, VF) es la principal arritmia que provoca muerte súbita cardiaca. La VF ha sido definida como una actividad eléctrica turbulenta donde la excitación ventricular está formada por una gran cantidad de ondas eléctricas complejas y no lineales, lo que nos lleva a una idea de activación desorganizada y totalmente aleatoria de los ventrículos [Pachón Iglesias y Jalife, 2001]. En fibrilación ventricular (VF), los ventrículos se contraen del orden de 300 a 500 veces por minuto de manera desincronizada y descoordinada. Los ventrículos con fibrilación se asemejan a una “bolsa con gusanos”. Los mecanismos fundamentales de esta arritmia son aún desconocidos, aunque se ha observado que los marcapasos ectópicos se localizan en las fibras de Purkinje y en el miocardio ventricular. Observaciones clínicas sugieren que la fibrilación ventricular es usualmente precedida por taquicardia ventricular (VT).

Arritmias ventriculares inducidas por isquemia

Las arritmias ventriculares asociadas con isquemia se clasifican como de fase I (ocurren durante los primeros 40 minutos), fase II (se presentan en un lapso de 5 a 72 horas) y fase III (etapa crónica después de un infarto). Las arritmias de la fase I se subdividen en fase Ia (1A) y fase Ib (1B). Las arritmias de la fase 1B inducidas por isquemia son de particular interés en la presente Tesis Doctoral y se estudian con detalle en el apartado 1.4. Estas arritmias se producen de 15 a 45 minutos después del inicio de isquemia.

1.2.2. Mecanismos de generación de las taquiarritmias

Las taquiarritmias son iniciadas y mantenidas por una gran variedad de mecanismos, los cuales son mostrados en la figura 1.14 y pueden ser clasificados de acuerdo a su relación con la generación del potencial de acción (generación de impulsos) o la propagación del potencial de acción (propagación de impulsos). Diferentes tipos de arritmias pueden ser estudiadas a través de su relación con la formación anormal de impulsos, la propagación de impulsos o con ambas causas.

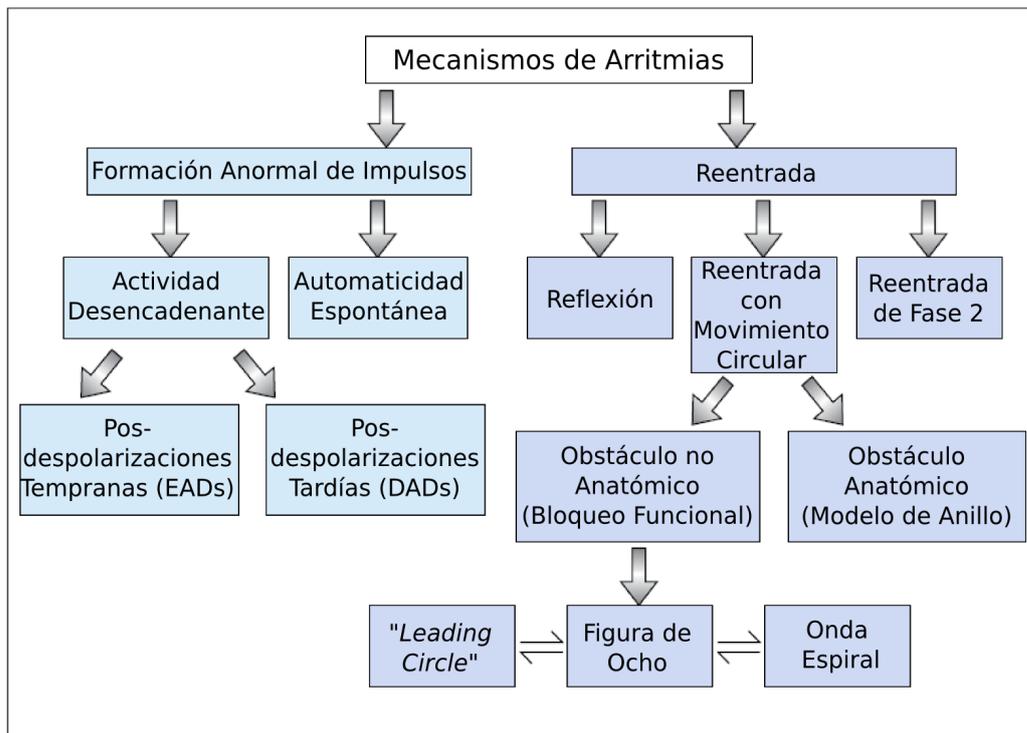


Figura 1.14 Clasificación de los mecanismos de arritmias cardiacas ([Antzelevitch, 2001], figura 1 modificada).

Generación anormal de impulsos

La generación anormal de impulsos se debe principalmente a la automaticidad y a la actividad inducida o desencadenante (*triggered activity*). Las células cardiacas que generan potenciales de acción de manera espontánea se dice que tienen automaticidad. El fenómeno de automaticidad se debe a la despolarización diastólica espontánea del potencial de membrana ya que existe un flujo neto de corriente entrante que gradualmente lleva al potencial de membrana a alcanzar el umbral.

Cuando se presenta un fenómeno conocido como automaticidad normal incrementada, el ritmo intrínseco de las células que presentan automaticidad es aumentado. Esto puede ocurrir por muchas causas, entre las que se encuentran, una mayor

pendiente de la fase 4 de despolarización (ver panel (a) de la figura 1.15) o un umbral más pequeño para la generación de potenciales de acción.

En otro fenómeno conocido como automaticidad inducida por despolarización o automaticidad anormal, células que normalmente no tienen automaticidad (por ejemplo miocitos ventriculares o auriculares) comienzan a generar de manera espontánea potenciales de acción. La automaticidad anormal se observa generalmente bajo condiciones que elevan el potencial de membrana de reposo (menos negativo) con potenciales de acción que son generados a razones mucho mayores que los observados durante automaticidad normal [Jordan y Christini, 2006].

La actividad desencadenante o inducida (*triggered activity*) es un término que se utiliza para describir la iniciación de impulsos que es debida a posdespolarizaciones [Wit, 1995]. Las posdespolarizaciones son pequeñas oscilaciones del potencial de membrana que se presentan después del inicio de un potencial de acción. Las posdespolarizaciones son de dos tipos, tempranas (EADs) y tardías (DADs) (ver paneles (b) y (c) de la figura 1.15). Cuando la posdespolarización es lo suficientemente grande para alcanzar el potencial de umbral para la activación de una corriente regenerativa de entrada, se produce un nuevo potencial de acción que se conoce como inducido o desencadenado.

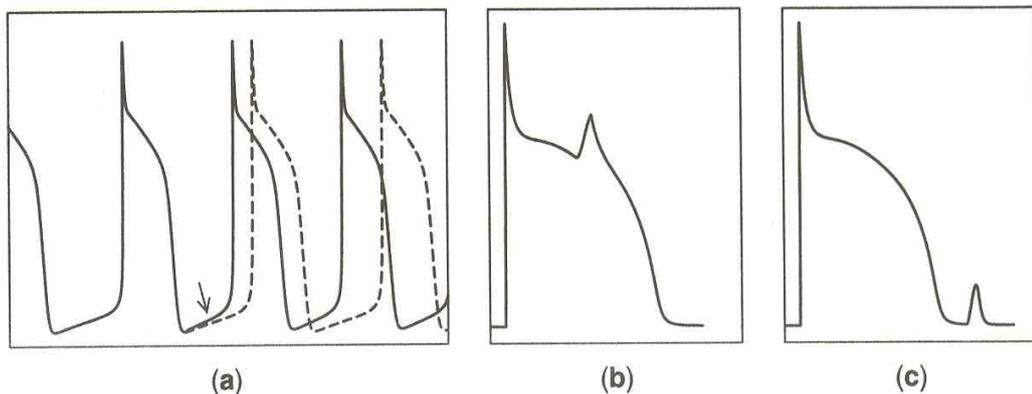


Figura 1.15 Generación anormal de impulsos. (a) Automaticidad normal incrementada. (b) Posdespolarización temprana (*Early Afterdepolarization*, EAD). (c) Posdespolarización tardía (*Delay Afterdepolarization*, DAD) ([Wit, 1995], figura 1).

En un estudio llevado a cabo con un modelo unidimensional de dos segmentos de fibra ventricular parcialmente acoplados mediante una resistencia de acoplamiento R, Saiz y colaboradores encontraron que existe un rango de resistencia de acoplamiento que facilita la propagación de EADs [Saiz et al., 1999]. Los resultados de este estudio mostraron que cuando existe una zona de miocardio con tendencia a la generación de EADs, el acoplamiento eléctrico tiene una influencia importante en la formación de EADs y su propagación como latidos ectópicos a zonas ventriculares cercanas.

Conducción anormal de impulsos

La mayoría de taquiarritmias son generadas por mecanismos reentrantes. Una reentrada ocurre cuando una zona de tejido activada previamente es repetidamente activada por una onda de potencial de acción que se propaga de modo que reentra en la misma región y la reactiva. La reactivación puede ocurrir indefinidamente hasta que la excitabilidad del tejido en el circuito reentrante es afectada de alguna manera. En muchas situaciones, el cese de la actividad reentrante ocurre a través de la interacción de la onda de activación entrante con otra onda de activación generada en otra parte del corazón.

La reentrada es un fenómeno en el que se retrasa la propagación de un impulso eléctrico, el impulso eléctrico queda bloqueado, o se presentan ambas situaciones en una zona de tejido cardiaco; lo que da lugar a un retardo en la conducción anterógrada o retrógrada de los impulsos eléctricos hacia las células vecinas que se despolarizan por el impulso eléctrico que tiene una conducción normal. Si las células vecinas se han repolarizado lo suficiente, el impulso eléctrico que se ha retrasado las podría despolarizar de manera prematura dando origen a latidos ectópicos. En los paneles A y B de la figura 1.16 se muestran las situaciones de retardo y bloqueo en la propagación de impulsos eléctricos [Huszar, 2002].

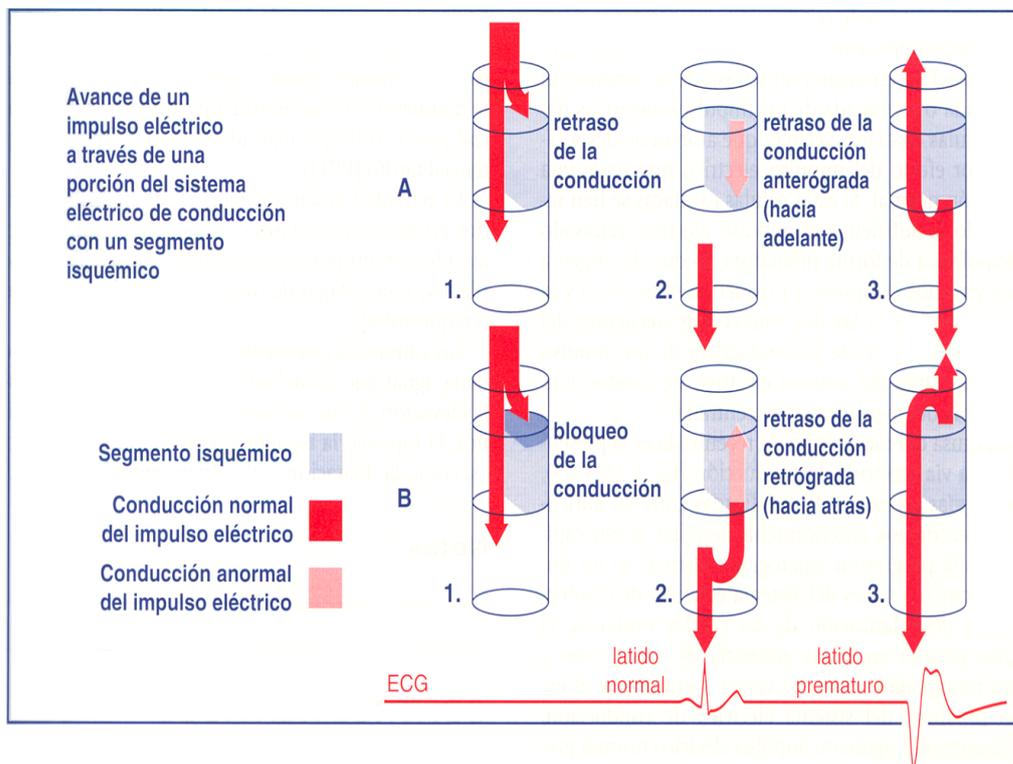


Figura 1.16 Mecanismos de reentrada. **Panel A**, retraso en la conducción. **Panel B**, retraso y bloqueo en la conducción. ([Huszar, 2002], figura 1-15).

Otra causa de reentrada es la presencia de vías accesorias de conducción, tales como las vías accesorias aurículo-ventriculares (AV) que se localizan entre las aurículas y los ventrículos. Posterior a la propagación normal anterógrada del impulso eléctrico, éste entra a la vía accesoria y avanza de manera retrógrada para volver a entrar en el extremo proximal del sistema de conducción antes de que se genere el siguiente impulso del nodo sinusal (SA). El impulso que reentra al sistema de conducción se propaga de manera anterógrada y despolariza de manera prematura a las células cardíacas. Esto establece un circuito de reentrada que puede producir una propagación de impulsos que se desplazan rápidamente y desencadenar una taquiarritmia [Huszar, 2002]. También se puede presentar otra situación, donde el impulso eléctrico se propaga de manera retrógrada por el sistema de conducción cardíaco y anterógrada por la vía accesoria, lo que provoca que se tenga un circuito reentrante.

La reentrada puede provocar de manera anómala la generación de impulsos eléctricos únicos o múltiples en las aurículas, la unión aurículo-ventricular (AV), las ramas izquierda y derecha del haz de His y la red de fibras de Purkinje. La reentrada puede producir latidos ectópicos auriculares, en la unión AV o ventriculares alterando el ritmo cardíaco y causando taquicardias auriculares, de la unión y ventriculares. Una característica de las taquicardias debidas a reentradas es su inicio y término normalmente repentino.

La reentrada es uno de los mecanismos principales de la generación de arritmias ventriculares. La reentrada ocurre cuando se combina la presencia de un sustrato arritmogénico y un disparo (*trigger*) [Boukens et al., 2009]. Además, la generación de reentradas es favorecida por heterogeneidades electrofisiológicas. Se ha observado que la isquemia aguda reduce la excitabilidad y velocidad de conducción más rápido en epicardio que en endocardio, este hecho crea una dispersión transmural en la excitabilidad del tejido cardíaco. La heterogeneidad en la excitabilidad del tejido podría considerarse como el sustrato para la generación de reentradas, pero el mecanismo de disparo necesario para iniciar las reentradas se conoce sólo parcialmente [Wu y Zipes, 2002].

Reentrada de onda espiral

Los rotores son el motor de la actividad eléctrica en las taquicardias ventriculares por reentrada y fibrilación ventricular (VF). Un rotor es una rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote [Winfrey, 1978]. Un pivote es una singularidad de fase y se genera tras la rotura de un frente de onda al encontrarse, cuando se propaga, con un obstáculo anatómico o con tejido en periodo refractario. En el punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, lo que genera un rotor de activación. Del rotor irradia un frente de onda curvilíneo que tiene la forma geométrica de una espiral de Arquímedes [Moreno et al., 2004]. El núcleo del rotor está compuesto de

un frente y una cola. En la figura 1.17 se muestran dos ejemplos de reentrada de onda espiral obtenidos mediante simulación por ordenador. En el panel 1 se observa la dinámica de una onda espiral estable sostenida, los fotogramas de la figura señalan la evolución del patrón de excitación de 90 a 160 ms después de aplicada la estimulación. La reentrada de onda espiral se obtuvo con una hoja de tejido cardíaco anisótropo de 2 X 2 cm y el modelo celular utilizado fue el de Luo-Rudy de 1991 [Beaumont et al., 1998]. En el panel 2 de la figura 1.17 se tienen los fotogramas de la dinámica de una reentrada espiral para 6 diferentes ajustes del modelo celular ventricular humano de ten Tusscher. En las columnas se han ajustado tres valores diferentes de la corriente rápida de sodio (I_{Na}) y en los renglones 2 valores diferentes para la pendiente de restitución de la duración del potencial de acción (APD) [ten Tusscher y Panfilov, 2006].

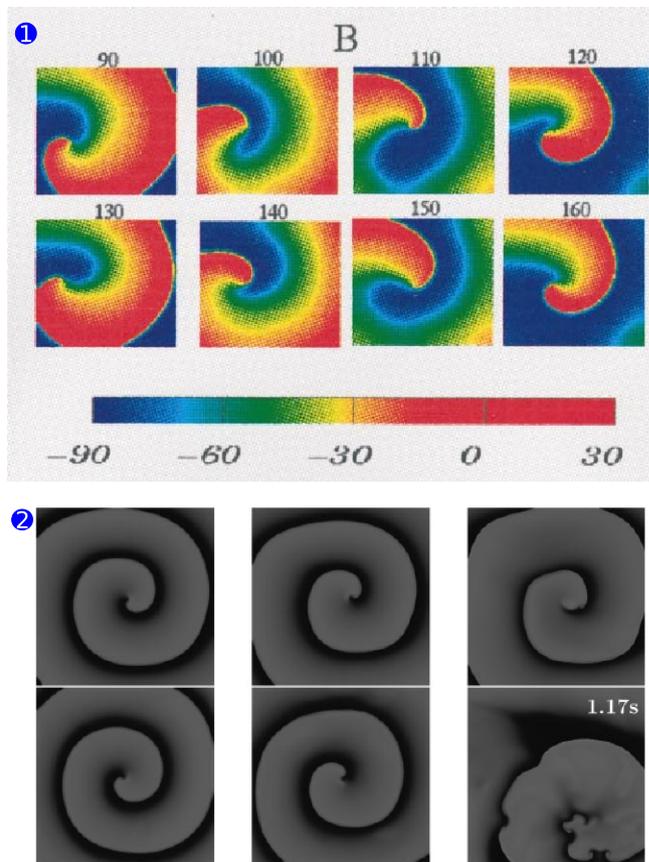


Figura 1.17 Reentrada espiral. Panel 1. Iniciación de una reentrada espiral obtenida mediante simulación por ordenador con una hoja de tejido cardíaco anisótropo de 2 X 2 cm ([Beaumont et al., 1998], panel B de la figura 1). **Panel 2.** Vistas de una onda espiral para 6 ajustes diferentes en un modelo de tejido ventricular humano ([ten Tusscher y Panfilov, 2006], figura 7).

Reentrada en figura de ocho

Otro patrón reentrante observado es el que recibe el nombre de reentrada en figura de ocho (FOE, *figure of eight*). La reentrada está formada por dos ondas espirales rotando en sentido contrario interconectadas [ten Tusscher y Panfilov, 2003]. El-Sherif y colaboradores fueron los primeros en describir este tipo de reentrada en una capa de epicardio que había sobrevivido a un evento de infarto superficial producido por la oclusión de la arteria descendente anterior izquierda en corazones caninos [El-Sherif, 1988]. En la figura 1.18 se muestran tres ejemplos de reentrada en figura de ocho.

1.3. El fenómeno de reflexión en tejido ventricular

La reflexión cardiaca es un fenómeno que se produce cuando un impulso eléctrico que se propaga (propagación anterógrada) a través de fibras ventriculares cardiacas encuentra una zona anormal e induce otro impulso eléctrico el cual se propaga en dirección opuesta (propagación retrógrada), siguiendo la misma trayectoria que el impulso eléctrico que lo provocó. El impulso eléctrico inducido de esta manera, recibe el nombre de impulso eléctrico “reflejado” [Saiz et al., 1998; Cabo y Barr, 1992b]. Los mecanismos que provocan reflexión en fibras ventriculares aún no se han precisado en la actualidad y, por lo tanto, se requieren estudios que aporten nueva información sobre el fenómeno.

El concepto de reflexión fue sugerido por Wit, Cranefield y Hoffman a principios de los años 70, cuando estudiaron las características de la propagación lenta de potenciales de acción en fibras de Purkinje sometidas a concentraciones altas de potasio [Cranefield y Hoffman, 1971; Wit, Hoffman y Cranefield, 1972]. Utilizando la preparación mostrada de manera esquemática en el panel A de la figura 1.19, Wit y colaboradores observaron que un impulso que alcanzaba la zona deprimida de una fibra de Purkinje, sufría un retardo considerable [Wit, Hoffman y Cranefield, 1972]. El impulso podía continuar propagándose después del retardo, pero además, se generaba otro impulso que se propagaba en dirección opuesta (impulso “reflejado”). Wit y colaboradores identificaron a este fenómeno como un tipo de reentrada que ocurría cuando se tenía una conducción de potenciales muy lenta. La reflexión fue observada incluso en segmentos deprimidos de fibras de Purkinje con una longitud corta, lo cual implicaba a este fenómeno como un posible mecanismo de extrasístoles ventriculares.

La preparación utilizada por Wit et al. en el estudio de reflexión, consistía de un haz de fibras de longitud corta obtenido del sistema de conducción cardiaco de corazones caninos. Un extremo del haz de fibras se dividía en dos ramas y ambos extremos estaban conectados a tejido ventricular (ver el panel A de la figura 1.19).

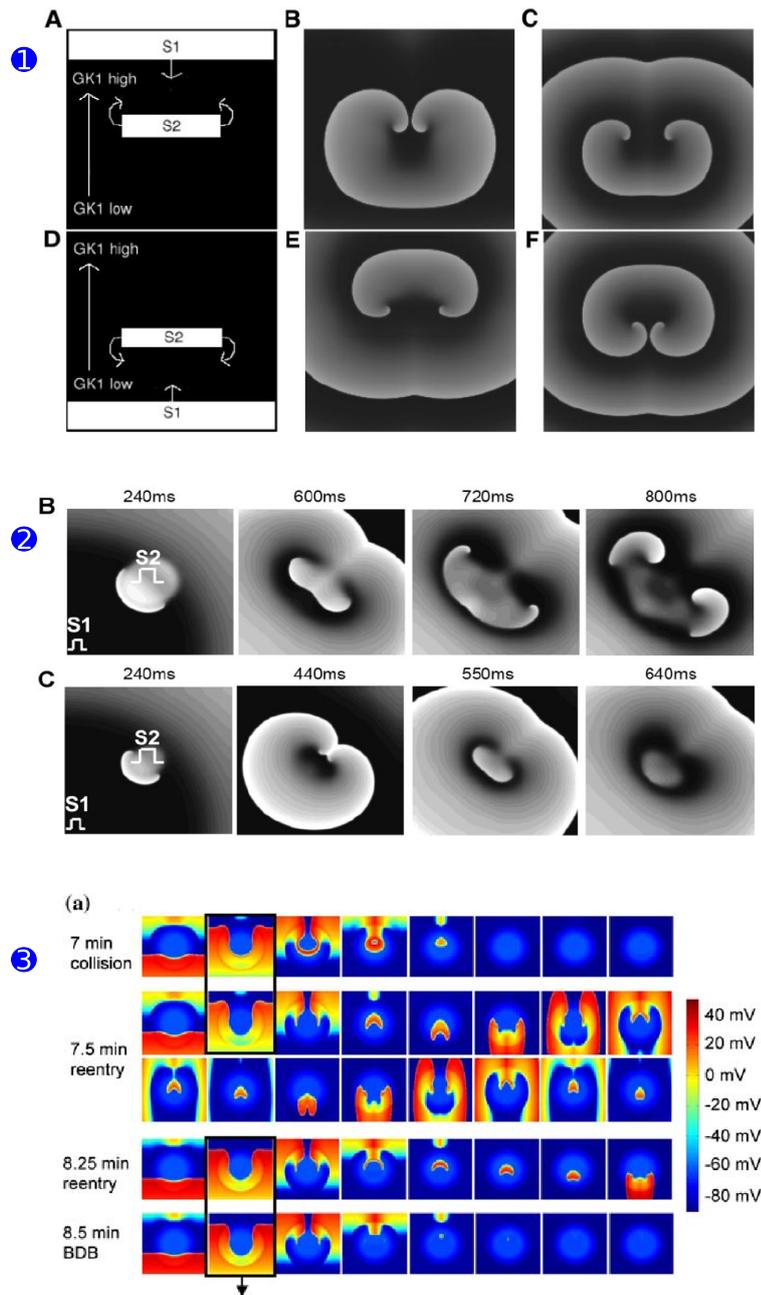


Figura 1.18 Reentrada en figura de ocho. Panel 1. Desplazamiento de una reentrada de figura de ocho. A-C: Movimiento ascendente y divergencia de las dos espirales. D-F: Desplazamiento ascendente y convergencia de las dos espirales ([ten Tusscher y Panfilov, 2003], figura 9). **Panel 2.** B: Bloqueo unidireccional en la conducción y reentrada en figura de ocho. C: Bloqueo unidireccional en la conducción sin reentrada en FOE ([Yang et al., 2007], figura 5). **Panel 3.** Renglón 1: Propagación completa (colisión) con intervalo de acoplamiento (CI) de 190 ms. Renglones 2 y 3: Reentrada con CI = 190 ms. Renglón 4: Reentrada con CI = 225 ms. Renglón 5: Bloqueo bidireccional (BDD) con CI = 225 ms. Los valores de tiempo indican el estado de la zona central isquémica (CZ) posterior al inicio de isquemia miocárdica ([Trenor et al., 2007], figura 3).

A la preparación se le aplicaba un estímulo en una de las ramas, en el punto S. Los potenciales de acción generados por el estímulo se registraban de manera simultánea mediante electrodos colocados en el haz de fibras, dos de dichos electrodos se ubicaban en las ramas de la preparación. Los potenciales registrados en los puntos 3, 7 y 8 son mostrados en el panel B de la figura 1.19. Cuando se aplicaba un estímulo en el punto S, el primer potencial registrado se observaba en el electrodo colocado (punto 8) en la rama donde se había estimulado a la preparación. Los potenciales continuaban propagándose por el haz de fibras alcanzando la otra rama (punto 7) y la zona central (punto 3) de la preparación (potencial E). Además de los potenciales generados por el estímulo, en la zona central de la preparación, se inducía un potencial reflejado que se propagaba en sentido opuesto a los potenciales provocados por el estímulo. El potencial reflejado (R) se registraba en el electrodo colocado en el punto 3 y posteriormente se observaba en el punto 7, en el electrodo del punto 8 sólo se registraba una pequeña despolarización ya que la rama donde se estimulaba presentaba bloqueo unidireccional.

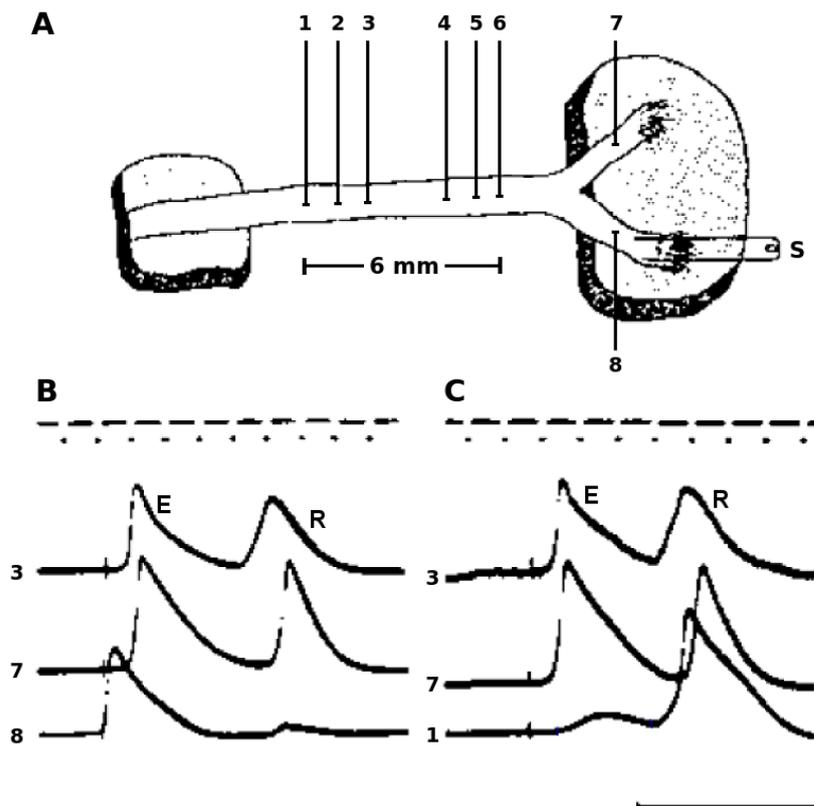


Figura 1.19 El panel A muestra la preparación y la ubicación de los electrodos con los cuales eran registrados los potenciales de acción de los puntos 1, 3, 7 y 8 de los paneles B y C. Los potenciales de acción registrados mostraban evidencia de un impulso reflejado R ([Wit, Hoffman y Cranefield, 1972], figura 1).

En el panel C de la figura 1.19 el electrodo del punto 8 se cambió al punto 1 para estudiar la propagación y la reflexión de los potenciales en el haz principal de la preparación, de modo que los potenciales mostrados en dicho panel eran registrados en los puntos 1, 3 y 7. En respuesta al estímulo aplicado en el punto S de una de las ramas, se generaban potenciales que se propagaban por el haz principal y la otra rama de la preparación, los cuales eran observados en los puntos 3 y 7. Los potenciales continuaban su propagación, pero en el punto 1 ubicado a la izquierda del punto 3, sólo se producía una despolarización lenta y de baja amplitud con un retardo apreciable. Posteriormente, se registraba un potencial reflejado que se observaba primero en el punto 3 y después en el punto 1. Esto se debía a que el impulso reflejado había surgido entre los puntos 3 y 1 del haz de fibras. El potencial reflejado se propagaba por el haz principal en sentido opuesto a la dirección de propagación de los potenciales generados por el estímulo y alcanzaba la rama de la preparación donde se había colocado el electrodo del punto 7. De acuerdo a los resultados de Wit y colaboradores, este tipo de reentrada podría ser el resultado de la conducción lenta de potenciales en fibras de Purkinje.

En un estudio experimental, Rozanski y colaboradores observaron dos formas de reentrada reflejada en fibras ventriculares de corazones caninos y felinos con excitabilidad no homogénea [Rozanski et al., 1984]. El modelo experimental utilizaba fibras cardiacas que se colocaban en un baño con tres compartimentos (*three-chambered bath*). La excitabilidad no homogénea era establecida deprimiendo únicamente el segmento de las fibras colocado en el compartimento central (de 1 a 2 mm de ancho) con una solución de Tyrode con una alta concentración de potasio. La excitabilidad no homogénea inducía discontinuidad en la propagación asociada a retardos provocados por corriente electrotónica que fluía a través de la zona deprimida (compartimento central). Los segmentos de las fibras de los compartimentos exteriores recibían el nombre de proximal (P) y distal (D). Los términos proximal y distal se referían a la posición de los extremos de las fibras con respecto al segmento central y a la dirección de propagación de los impulsos. Cuando el segmento proximal se estimulaba y los retardos en la propagación de impulsos eran lo suficientemente grandes, se registraban dos tipos de reflexión:

a) Reflexión tipo I. Esta forma de reflexión se observaba en las fibras del segmento proximal (P) como una despolarización secundaria que prolongaba la duración del potencial de acción (APD) (ver figura 1.20). Este tipo de reflexión ocurría en un rango de retardo de 30 a 60 ms entre los potenciales de acción de los segmentos proximal y distal (retardo P-D).

b) Reflexión tipo II. La activación del segmento distal (D) durante la reflexión de tipo II se presentaba cuando el retardo era lo suficientemente grande (mayor a 90 ms) para permitir que las fibras del segmento proximal (P) estuvieran repolarizadas totalmente o casi totalmente. Cuando esta condición se cumplía, la activación del segmento D era capaz de reactivar al segmento P y

se observaba un potencial de acción prematuro fuertemente acoplado, el cual se muestra en la figura 1.21.

El fenómeno de reflexión también se ha obtenido en simulaciones por ordenador utilizando modelos matemáticos de fibras de Purkinje. Cabo y Barr desarrollaron un modelo computacional donde la reflexión se producía en fibras de Purkinje [Cabo y Barr, 1992b]. El modelo consistía de una fibra dividida en segmentos proximal y distal, cuyas corrientes iónicas eran representadas por las ecuaciones de DiFrancesco-Noble. Para obtener reflexión en el modelo de Cabo y Barr era necesario un aislamiento parcial de los segmentos proximal y distal. En modelos experimentales, el aislamiento parcial se lograba mediante perfusión de la zona central de las fibras con una solución que contenía una alta concentración de potasio (modelo isquémico) o con una solución de sacarosa (*sucrose*) isotónica (*sucrose gap model*) [Antzelevitch et al., 1980; Jalife y Moe, 1981; Rozanski et al., 1984]. En el modelo computacional, la zona central era representada por un segmento con una resistencia axial alta (*gap resistance*). Los resultados obtenidos por Cabo y Barr mostraron la posibilidad de inducir reflexión en fibras de Purkinje y que la despolarización diastólica (automaticidad) no era un requisito para que se produjera. También llegaron a la conclusión de que la reflexión ocurría únicamente bajo ciertas condiciones de acoplamiento entre los segmentos proximal y distal de la fibras modelizadas.

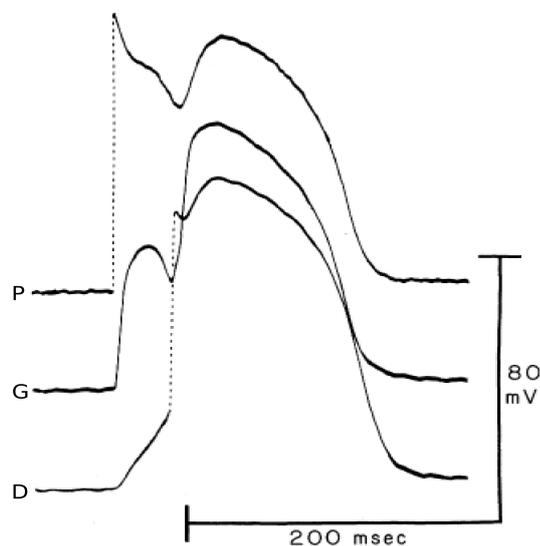


Figura 1.20 Reflexión tipo I. En el segmento proximal (P) se observaba una despolarización secundaria provocada por la activación retardada del segmento distal (D). Los potenciales de acción fueron obtenidos en los segmentos proximal, distal y central (también referido como *gap*, G) ([Rozanski et al., 1984], figura 5).

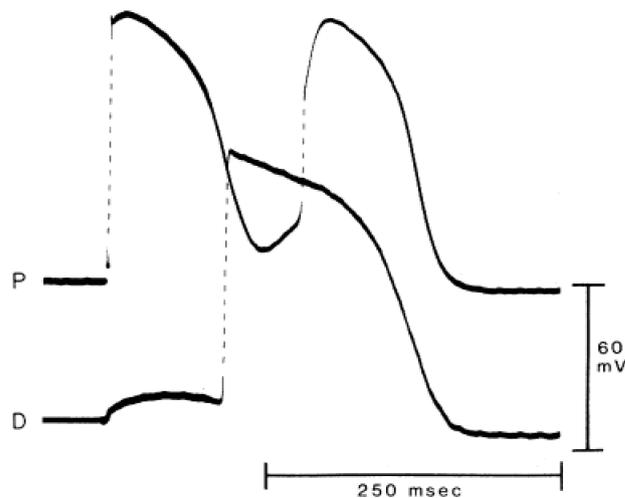


Figura 1.21 Reflexión tipo II. La activación del segmento distal (D) con un retardo grande (mayor de 80 a 90 ms), reexcitaba al segmento proximal (P) cuando éste se encontraba totalmente o casi totalmente repolarizado, generando un latido prematuro acoplado fuertemente ([Rozanski et al., 1984], figura 7).

1.3.1. Mecanismos de reflexión

Wit y colaboradores sugirieron que el fenómeno de reflexión que habían observado se debía a una reentrada a nivel de interconexiones sincitiales (microreentrada) [Wit, Hoffman y Cranefield, 1972]. Janse y d'Alnoncourt demostraron con un modelo experimental que una microreentrada era el mecanismo que generaba reflexión del tipo observado por Wit y colaboradores [Janse y d'Alnoncourt, 1987]. El modelo experimental de Janse y d'Alnoncourt consistía de un haz de fibras de músculo papilar de cobaya de 0.9 mm de ancho colocado en un baño de tres compartimentos. Los segmentos de los extremos del haz de fibras eran perfundidos con una solución de Tyrode normal, mientras que en el segmento central de 4 mm de largo se utilizaba una solución de Tyrode con alta concentración de potasio. En el segmento central se colocaban 4 microelectrodos para registrar de manera paralela los potenciales transmembrana (la posición de los microelectrodos es mostrado en la figura 1.22). Cuando el tejido era estimulado, el potencial de acción generado se propagaba a través del haz de fibras y alcanzaba el punto **a** donde estaba colocado uno de los microelectrodos. El potencial de acción observado en el punto **a** no era conducido directamente al punto **b**, ya que en este punto sólo se producía una despolarización lenta y de baja amplitud. Por otra parte, la conducción del punto **a** al punto **c** se llevaba a cabo mediante otras trayectorias. En el punto **c** se observaba un potencial que excitaba a la célula cardiaca del punto **d** provocando un potencial de acción. Como puede observarse en la figura 1.22, el potencial del punto **d** era generado a continuación del potencial de acción del punto **c**, lo que indicaba una propagación anterógrada entre estos dos puntos.

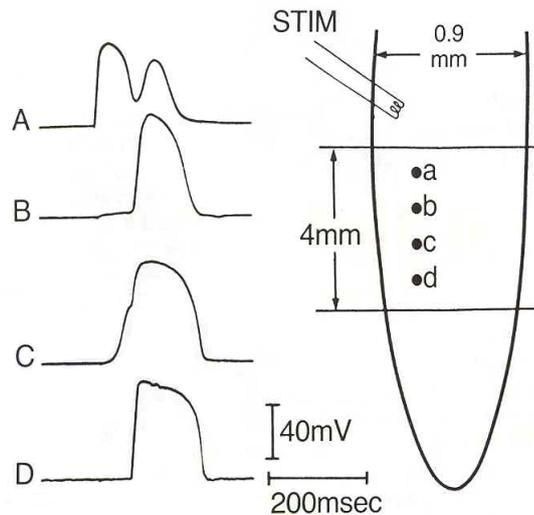


Figura 1.22 Una microreentrada podría inducir reflexión cardiaca en un haz de fibras de músculo de papilar de cobaya. Los puntos **a** hasta **d** indican la ubicación de los microelectrodos en el segmento central deprimido de la preparación utilizados para registrar de manera simultánea los potenciales transmembrana. La microreentrada era provocada por disociación longitudinal ([Janse y d'Alnoncourt, 1987], figura 4).

Además de la conducción anterógrada del punto **c** al punto **d**, también se producía conducción retrógrada del punto **c** al punto **b** y del punto **b** al punto **a**, lo cual provocaba un latido ventricular prematuro. El fenómeno que producía la conducción retrógrada fue identificado como reflexión cardiaca. El mecanismo responsable de la reflexión era una microreentrada originada por una disociación longitudinal dentro del segmento central deprimido.

El tipo de reflexión observado por Antzelevitch y colaboradores [Antzelevitch et al., 1980] y por Jalife y Moe [Jalife y Moe, 1981] era provocado por un mecanismo diferente, ya que la transmisión anterógrada y retrógrada ocurría a través de la misma trayectoria. Este tipo de reflexión ha sido observado en fibras de Purkinje y en fibras auriculares y ventriculares, donde la zona central de las fibras con una longitud de 1 a 2 mm se había hecho inexcitable. Esta situación puede presentarse en corazones bajo condiciones patológicas, tal como ocurre en isquemia regional. En los modelos experimentales utilizados, la zona central (*gap*) bloqueaba los impulsos que se propagaban a través de la fibra. Sin embargo, los potenciales de acción bloqueados generaban un flujo de corriente axial a través del segmento inexcitable que después de un retardo considerable, podía despolarizar al segmento distal y provocar potenciales de acción. Los potenciales del segmento distal, a su vez, producían un flujo de corriente axial retrógrado con una dirección de propagación del segmento distal al segmento proximal a través de la zona central deprimida. Cuando el retardo era lo suficientemente grande para permitir que el segmento proximal pudiera ser despolarizado, la corriente retrógrada generaba latidos prematuros en dicho segmento.

Los estudios sobre reflexión indicaban que la transmisión electrotónica a través de segmentos cortos deprimidos o inexcitables (de 1 a 2 mm) de tejido cardiaco era discontinua, lo que provocaba retardos en la activación en un rango de 80 a 300 ms, que pudiera ser suficiente para que las células del tejido proximal recuperen su excitabilidad y pudieran ser reexcitadas [Antzelevitch et al., 1980; Janse y d'Alnoncourt, 1987]. Debido a que la reflexión ocurría en áreas muy pequeñas de tejido, era difícil de probar que se generaba en corazones intactos. Además, no se podía descartar que la reflexión pudiera ser inducida por un mecanismo de origen focal (el término focal es usualmente restringido a mecanismos automáticos) [Antzelevitch, 2001; Janse y d'Alnoncourt, 1987].

1.4. Arritmias propias de la fase 1B de isquemia aguda

En España, las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de muerte con alrededor del 30 % del total anual de defunciones, de acuerdo con la información proporcionada por la Encuesta Nacional de Salud (ENSE). Por otra parte, los datos recabados por el Instituto Nacional de Estadística (INE, España) indican que en el año 2009 ocurrieron 35 607 defunciones debidas a enfermedades isquémicas del corazón. La mayoría de los decesos por enfermedades cardiacas se debe a muerte súbita cardiaca (*sudden cardiac death*), que a su vez en mayor proporción es provocada por fibrilación ventricular (VF) inducida por isquemia [Cascio et al., 2005].

La causa más común de la isquemia miocárdica es la aterosclerosis en las arterias coronarias [Chorro y López Merino, 2005]. La isquemia cardiaca se caracteriza por la existencia de un desbalance entre el suministro y la demanda de oxígeno [de Groot, 2001], así como deficiencias en la eliminación de desechos. El resultado es un fallo en la contracción, deterioro del comportamiento eléctrico y posiblemente la muerte de las células cardiacas [Carmeliet, 1999].

Los episodios de isquemia están fuertemente relacionados con arritmias cardiacas [van Rijen et al., 2005]. Las arritmias inducidas por isquemia se producen en varias fases y posiblemente por diferentes mecanismos [Patterson et al., 1998]. Estudios experimentales llevados a cabo con corazones caninos mostraron que la primera fase de arritmias (1A) ocurre en el intervalo de 2 a 8 minutos del inicio de isquemia [de Groot y Coronel, 2004]. En la figura 1.23 se muestra la incidencia de eventos con presencia de arritmias en un estudio realizado con corazones porcinos [Smith et al., 1995]. Smith y colaboradores definieron una “ventana de fibrilación ventricular” que ocurría en el periodo de 19 y 30 minutos de iniciado el episodio isquémico. La ventana de fibrilación se presentaba en el periodo reportado de 12 a 30 minutos del inicio de isquemia en otros estudios experimentales para la fase 1B de arritmias [Menken et al., 1979; Kaplinsky et al., 1979]. La fase 1B de arrit-

mias ventriculares también se ha observado en corazones caninos y porcinos en el intervalo de 15 a 45 minutos del inicio de un evento isquémico [de Groot y Coronel, 2004]. En la figura 1.23 también se muestra el cambio en la impedancia del tejido, puesto que se ha observado que la incidencia de arritmias de la fase 1B coincide con el inicio del incremento en la impedancia del tejido cardíaco [de Groot y Coronel, 2004; Smith et al., 1995]. Sin embargo, otros estudios han mostrado que el pico de las arritmias fase 1B tiene una duración más corta que la duración del incremento de la impedancia del tejido [Cinca et al., 1997; Kaplinsky et al., 1979].

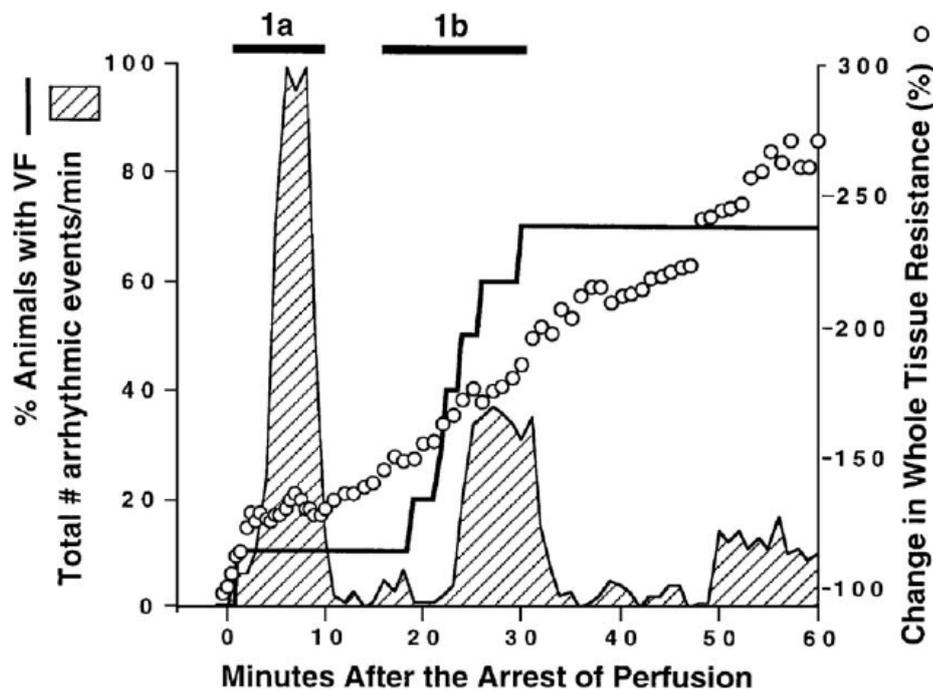


Figura 1.23 Incidencia de arritmias ventriculares inducidas por isquemia regional registradas en corazones porcinos ([Smith et al., 1995; de Groot y Coronel, 2004], figura 1).

Generalizando, las arritmias de la fase 1A llamadas arritmias ventriculares inmediatas por Kaplinsky y colaboradores [Kaplinsky et al., 1979], ocurren entre 2 y 15 minutos posteriores a la oclusión. Después de un intervalo relativo libre de arritmias, una segunda fase retardada, referida como fase 1B, se presenta entre 12 y 60 minutos del inicio de obstrucción arterial coronaria. En la tabla 1.1 se muestran los intervalos para las arritmias de las fases 1A y 1B encontradas por diferentes grupos de investigación. Como se observa en la tabla 1.1, los intervalos varían con la especie animal utilizada en los modelos experimentales. Las dos fases de arritmias han sido observadas en perros, cerdos, ovejas y ratas. La distribución bimodal es menos clara en gatos y conejos y puede diferir incluso en animales individuales de la misma especie. Hasta el momento, no es claro si una distribución similar de arritmias existe en el hombre, ya que su estudio presenta complejidades.

Las arritmias de la fase 1A inducidas por isquemia se deben fundamentalmente a reentradas y han sido objeto de un amplio estudio tanto experimental [Rozanski y Witt, 1991; Cascio et al., 2001; Wit y Janse, 1992; Janse y Wit, 1989] como teórico ([Ferrero et al., 1996; Romero et al., 2009; Trenor et al., 2007; Jie y Trayanova, 2010; Shaw y Rudy, 1997a]). Por otra parte, las arritmias asociadas a la fase 1B parecen tener diferentes mecanismos tales como: aumento en el desacoplamiento celular cardiaco, actividad reentrante, origen focal y tensión de la pared cardiaca ([de Groot, 2001; Patterson et al., 1998; Coronel et al., 2002]).

Tabla 1.1: Intervalos para las fases 1A y 1B de arritmias ventriculares.

Referencia	Fase 1A (min)	Especie animal	Fase 1B (min)	Especie animal
[de Groot y Coronel, 2004]	2-8	perro	15-45	perro, cerdo
[Coronel et al., 2002]			15-60	perro
[de Groot et al., 2001]			14-53	cerdo
[Cinca et al., 1997]	2-20	cerdo	22-60	cerdo
[Smith et al., 1995]	2-10	cerdo	19-30	cerdo
[Euler et al., 1983]	2-15	oveja		
[Kaplinsky et al., 1979]	2-10	perro	12-30	perro

1.4.1. Cambios electrofisiológicos durante la fase 1B de isquemia

La isquemia aguda es un evento regional, los cambios electrofisiológicos que sufren las células del miocardio se relacionan con la zona irrigada por la arteria coronaria donde sucedió la obstrucción (debida a la rotura de una placa aterosclerótica o ateroma, lo que provoca la formación de un trombo) del flujo sanguíneo [Chorro y López Merino, 2005]. Diversos sucesos tienen lugar durante la isquemia cardiaca [Rodríguez-Sinovas y Cinca, 1999], como son:

1. La reducción de flujo arterial, lo que produce una disminución en la aportación de oxígeno y nutrientes a las células, lo que lleva a un metabolismo anaeróbico.
2. La falta de lavado venoso, con la acumulación extracelular de distintos metabolitos como son: lactato, fosfato, potasio, dióxido de carbono, adenosina y lisofosfoglicéridos.
3. La liberación local de catecolaminas que se acumulan en la zona isquémica.

Los eventos anteriores llevan a cambios iónicos y metabólicos que producen alteraciones en las propiedades electrofisiológicas de las células del miocardio, y

que finalmente son las responsables de la generación de arritmias. En la figura 1.24 se muestra un esquema de los efectos de isquemia en el sistema de conducción y en tejido ventricular [Bisteni Adem, 2004]. Cuando el episodio de isquemia regional abarca el tronco de His se produce bloqueo A-V en cualquiera de sus grados (indicado con el trazo 1); si la isquemia afecta a la rama izquierda se tiene bloqueo completo o parcial de esa rama (trazo 2); si la isquemia comprende una subdivisión de rama el bloqueo es parcelar (trazo 3) o localizado si se afectan uniones Purkinje-músculo ventricular (trazo 4). La isquemia del músculo subendocárdico ventricular produce cambios importantes en el electrocardiograma (trazos 5 y 6). Finalmente, si la isquemia progresa hacia el epicardio el electrocardiograma presenta un desnivel positivo en el segmento RS-T (trazo 7). A continuación se analiza el efecto de las condiciones de isquemia que inducen la fase 1B de arritmias en las concentraciones y corrientes iónicas de las células ventriculares.

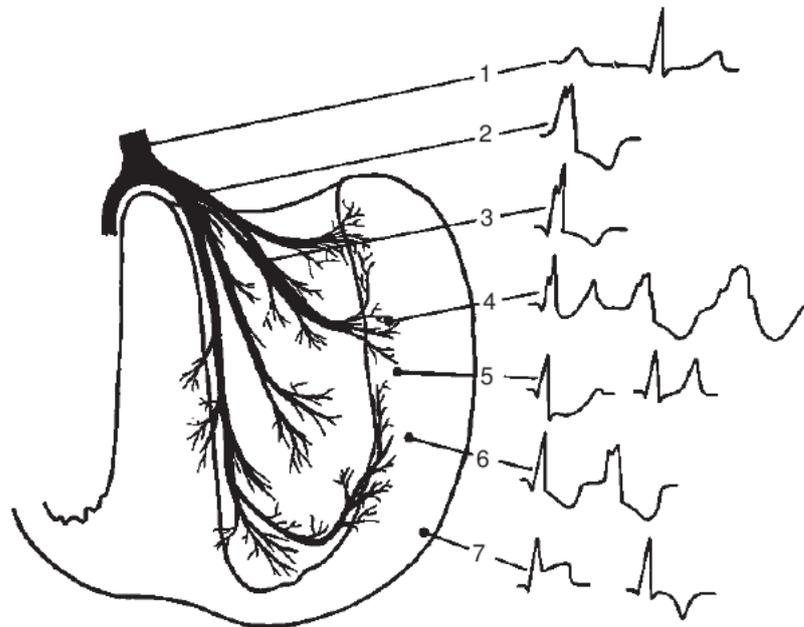


Figura 1.24 Efecto de la isquemia miocárdica en el sistema de conducción y en el tejido ventricular cardíaco ([Bisteni Adem, 2004], figura 1).

Concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$)

En presencia de isquemia se desarrolla acidosis intracelular de manera rápida, lo que provoca una salida acelerada de K^+ de las células cardíacas [Sedlis, 1992]. La concentración extracelular de potasio se eleva de manera trifásica a medida que transcurre el tiempo. La primera fase se presenta en los primeros minutos de isquemia (aproximadamente de 0 a 5 minutos) y tiene como característica una acumulación rápida de potasio. Posteriormente, ocurre una segunda fase de meseta con duración prolongada (de 15 a 25 minutos) donde la $[K^+]_o$ se mantiene casi estable. Finalmente, en una tercera fase nuevamente la $[K^+]_o$ tiende a elevarse [Hill y

Gettes, 1980]. En la figura 1.25 se muestra la evolución de la concentración extracelular de potasio durante isquemia en corazones de cerdo, donde se observan las tres fases de su incremento. Además, la elevación en la concentración extracelular de potasio en isquemia varía en las distintas especies animales.

En diferentes estudios experimentales, se ha observado una relación temporal entre las arritmias 1B y el incremento final de la concentración de potasio extracelular ($[K^+]_o$). El incremento en $[K^+]_o$ despolariza la membrana celular y provoca bloqueo en la activación cuando el potencial de membrana supera el umbral para la corriente de sodio rápida. Por otra parte, se ha mostrado que durante la fase 1A, la heterogeneidad existente en la concentración extracelular de potasio de la zona isquémica tiene correlación con la generación de arritmias. Durante las fases tardías de isquemia, se espera que la concentración de potasio extracelular se incremente aún más y cause bloqueo en la conducción de forma más homogénea, lo cual es considerado antiarrítmico. La influencia del incremento de la $[K^+]_o$ en la generación de las arritmias ventriculares fase 1B es clara, pero es poco probable que sea la única causa de estas arritmias, ya que continúa incrementándose después de que la fase 1B ha concluido [de Groot, 2001].

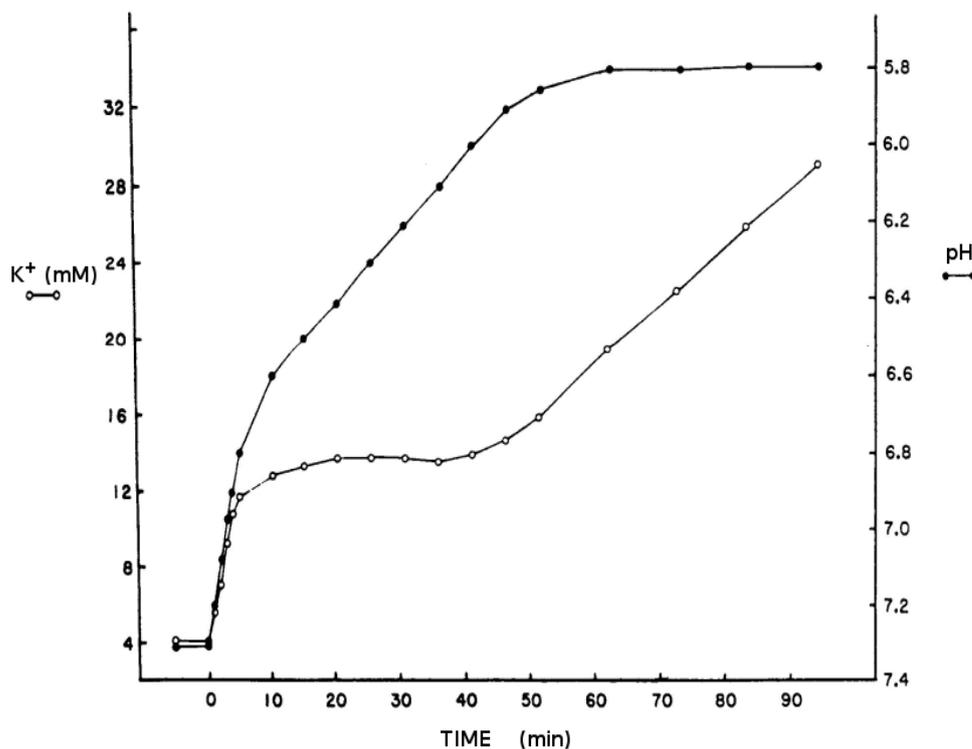


Figura 1.25 Variación de la concentración extracelular de potasio en la zona central isquémica después de la oclusión de la arteria descendente anterior izquierda (LDA) en corazones porcinos ([Whalley et al., 1995], figura 10.1).

Concentración intracelular de sodio ($[Na^+]_i$)

La acidosis e hipoxia afectan a la concentración intracelular de sodio. En corazones de rata no tratados con un bloqueador del intercambiador sodio-hidrógeno (NHE), ten Hove et al. [ten Hove et al., 2003] observaron un incremento en la concentración intracelular de sodio del $193 \pm 26\%$ a los treinta minutos de isquemia global (panel A de la figura 1.26). Por otra parte, El Banani et al. [El Banani et al., 2000] en un estudio realizado en corazones de ratas Wistar utilizaron un sustrato metabólico conteniendo ácidos grasos (TI_{fat}), una combinación de ácidos grasos-trimetazidina ($TI_{fat-TMZ}$) y libre de ácidos grasos ($TI_{fat-free}$). El Banani y colaboradores registraron un incremento de la $[Na^+]_i$ del 130% ($TI_{fat-free}$) a los 30 minutos de isquemia de flujo cero (ver panel B de la figura 1.26).

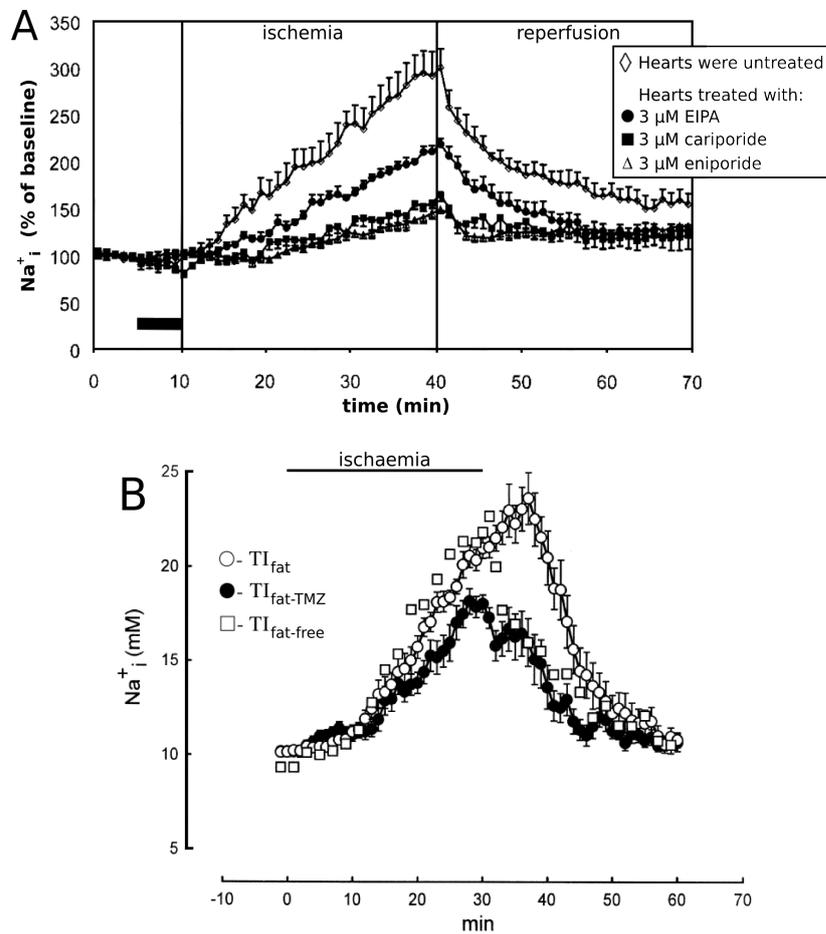


Figura 1.26 Alteración en la concentración intracelular de sodio provocada por isquemia. **Panel A.** $[Na^+]_i$ durante isquemia y reperfusión en corazones de rata no tratados y tratados con 3 μ M de EIPA, 3 μ M de cariporide y 3 μ M de eniporide ([ten Hove et al., 2003], figura 2). **Panel B.** Valores promedio de $[Na^+]_i$ durante control, 30 minutos de isquemia con flujo cero y reperfusión en corazones de ratas Wistar ([El Banani et al., 2000], figura 4).

Concentración intracelular de adenosín tri-fosfato ($[ATP]_i$)

Los procesos celulares necesitan energía para que se puedan llevar a cabo, tales procesos tienen como fuente energética a los fosfatos de alta energía, la fosfocreatina (PCr) y el adenosín tri-fosfato (ATP). Para la generación de fosfatos de alta energía se requiere oxígeno [de Groot, 2001]. Durante isquemia la demanda de oxígeno de las células cardiacas no se satisface (hipoxia o anoxia), esto provoca una reducción de ATP y de fosfocreatina. El ATP es esencial en el mantenimiento de la integridad y función de las células del corazón [Alegría Ezquerro y Maceira González, 1998]. En experimentos realizados con corazones perfundidos de ratas, El Banani et al. [El Banani et al., 2000] utilizaron un protocolo experimental de 30 minutos de isquemia de flujo bajo (LFI, reducción al 10% del flujo de control) o de isquemia total global (TI). En los experimentos, la $[ATP]_i$ se redujo aproximadamente un 30% y un 80% para isquemia LFI y TI respectivamente (panel A de la figura 1.27). Balschi [Balschi, 1999] registró una reducción gradual en la $[ATP]_i$ en un periodo de 40 minutos de isquemia en corazones porcinos, decreciendo aproximadamente un 20% a los 20 minutos de iniciado el evento isquémico (panel B de la figura 1.27).

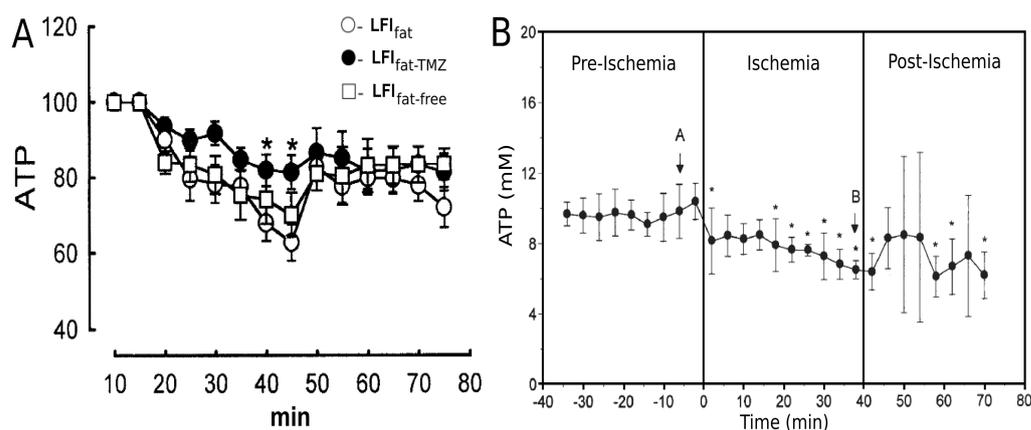


Figura 1.27 Variación temporal de la concentración intracelular de ATP durante isquemia. **Panel A.** Valores promedio de $[ATP]_i$ durante 30 minutos de isquemia de bajo flujo (LFI) en corazones de ratas ([El Banani et al., 2000], figura 7). **Panel B.** Media y desviación estándar de la $[ATP]_i$ durante preisquemia, 40 minutos de isquemia y postisquemia en corazones porcinos ([Balschi, 1999], figura 4).

Concentración intracelular de adenosín di-fosfato ($[ADP]_i$)

Askenasy y Navon [Askenasy y Navon, 1997] en experimentos llevados a cabo en corazones de rata con isquemia intermitente, observaron que el valor máximo de la concentración intracelular de adenosín di-fosfato ($[ADP]_i$) variaba entre 165 y 146 $\mu\text{mol/L}$ en 5 episodios de 5 minutos de isquemia y 5 minutos de reperfusión, tal como se muestra en la figura 1.28. En un estudio realizado con corazones de hurones, Bethell y colaboradores calcularon la razón de $[ADP]_i/[ATP]_i \times 10^3$ y

observaron que se incrementaba de 10.4 ± 2.5 a 41 ± 9 a los 30 minutos de isquemia de flujo bajo [Bethell et al., 1998].

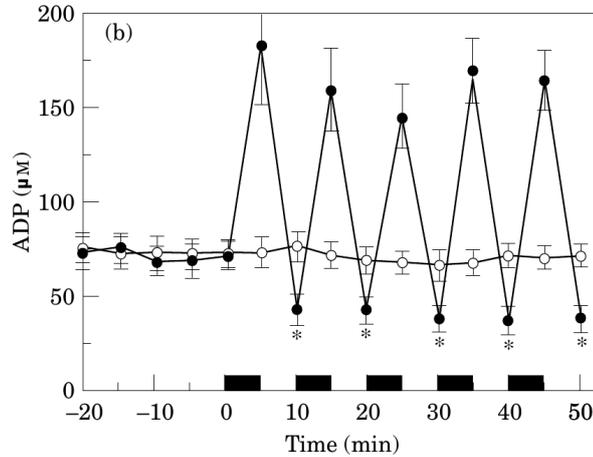


Figura 1.28 Incremento de la concentración intracelular de adenosín di-fosfato ($[ADP]_i$) durante isquemia en corazones de ratas. $[ADP]_i$ calculada en (-o-) corazones continuamente perfundidos y en (-●-) 5 episodios de isquemia/reperfusión ([Askenasy y Navon, 1997], figura 2).

Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})

El grado en que la acidosis e hipoxia inhiben a la bomba Na-K bajo condiciones de isquemia fase 1B es incierto. El incremento en la concentración intracelular de sodio ($[Na^+]_i$) apoya la inhibición de la bomba. Por otra parte, se ha encontrado una reducción de la densidad de la bomba sodio-potasio a un 46 % de su valor de control, debido a la reducción de $[ATP]_i$ [Ikenouchi et al., 1993]. Pollard y colaboradores [Pollard et al., 2002] en base a los valores de $[ATP]_i$ y ($[Na^+]_i$) de la fase 1B de isquemia, fijaron el valor pico de la bomba sodio-potasio a un 30 % del valor de control.

Intercambiador sodio-calcio (NCX)

La acidosis inhibe la corriente del intercambiador sodio-calcio. Sin embargo, un entendimiento completo de la actividad del intercambiador sodio-calcio durante isquemia es complicado, ya que probablemente es afectado por la concentración intracelular de ATP ($[ATP]_i$) o el pH intracelular ($[pH]_i$). Además, no se sabe con exactitud la contribución del intercambiador Na^+/Ca^{2+} a la acumulación de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) durante isquemia [Eigel y Hadley, 2001]. Por otra parte, Doering y Lederer [Doering y Lederer, 1993] observaron que una reducción en el pH intracelular era acompañada por una reducción en el valor pico de la corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} del 60 % con respecto al valor de control.

Corriente de calcio tipo L (I_{CaL})

La acidosis reduce la corriente de calcio tipo L. Cordeiro y colaboradores en miocitos aislados de cobaya bajo condiciones de isquemia simulada por un periodo de 20 minutos, observaron una disminución en la corriente de calcio (I_{Ca}) del 51% [Cordeiro et al., 1994]. También, Kaibara y Kameyama [Kaibara y Kameyama, 1988] encontraron una inhibición máxima del 50% en la actividad de la corriente de calcio tipo L debido a la reducción de pH intracelular en miocitos ventriculares aislados de cobaya.

Release y bomba de calcio del retículo sarcoplásmico

La hipoxia y acidosis inhiben el *release* (*calcium release*) y la bomba de calcio (*calcium uptake*). Los canales de *release* de calcio del retículo sarcoplásmico, tienen un papel importante sobre la concentración de calcio intracelular de las células cardiacas [Schotten et al., 1999]. Se ha mostrado que la probabilidad de apertura de los canales de *release* de calcio se reduce cuando las concentraciones intracelulares de ATP y pH disminuyen [Xu et al., 1996]. Pollard y colaboradores [Pollard et al., 2002] han sugerido que para considerar la inhibición de los canales de *release* de calcio en isquemia bajo condiciones de fase 1B, es necesario reducir la corriente de *release* de calcio (I_{rel}) a un 5% del valor de control, durante el *release* de calcio inducido por calcio (CICR) del retículo sarcoplásmico. También es necesario reducir la corriente de *release* de calcio I_{rel} al 65% del valor de control durante el *release* espontáneo de calcio, en respuesta a la sobrecarga del *buffer* de calcio (Calsequestrina) del retículo sarcoplásmico.

En un estudio sobre el efecto de la acidosis en el *release* y bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SR) en miocitos ventriculares de rata, Julme y Orchard [Hulme y Orchard, 1998] llegaron a la conclusión de que la acidosis inhibe el *release* de calcio inducido por calcio (CICR) y a la bomba de calcio del SR, aunque la inhibición es contrarrestada por un incremento en el contenido de calcio del SR secundario a la elevación de calcio citosólico. Para isquemia bajo condiciones de fase 1B, se puede considerar una reducción del valor pico de la corriente de la bomba de calcio (I_{up}) del 5% que refleje la inhibición de la bomba de calcio del SR.

Incremento de la impedancia del tejido cardiaco

Las alteraciones electrofisiológicas inducidas por isquemia, provocan el desacoplamiento eléctrico de las células del tejido cardiaco [Lerner et al., 2001]. La impedancia del tejido cambia de una manera bifásica después de que se produce oclusión coronaria. Un incremento entre el 10 y 15% de la impedancia se produce de forma inmediata después de la interrupción del flujo de las arterias coronarias. Pero además, un segundo incremento se presenta aproximadamente 15 minutos después del inicio de isquemia [de Groot y Coronel, 2004]. Cascio y colaboradores [Cascio et al., 2005] utilizaron músculo papilar aislado de conejo isquémico para

medir el inicio del desacoplamiento eléctrico celular inducido por isquemia. Cascio y colaboradores determinaron que el inicio del desacoplamiento celular ocurría a los 12.2 ± 0.9 minutos bajo condiciones de control y a los 20.0 ± 1.3 minutos cuando se utilizaba un inhibidor del intercambiador sodio-hidrógeno (panel A de la figura 1.29). De Groot et al. [de Groot et al., 2001] observaron que la inducción de fibrilación ventricular (VF) en 9 de 10 corazones de cerdo ocurría típicamente cuando la impedancia de la zona isquémica se había incrementado hasta un 40% de su valor final. Un desacoplamiento mayor terminaba con el periodo de inducibilidad de fibrilación ventricular. En el panel B de la figura 1.29 se muestra el incremento relativo en la impedancia del tejido (ΔR_t) dentro de la zona isquémica en corazones porcinos, las flechas indican el instante en que la VF era inducida.

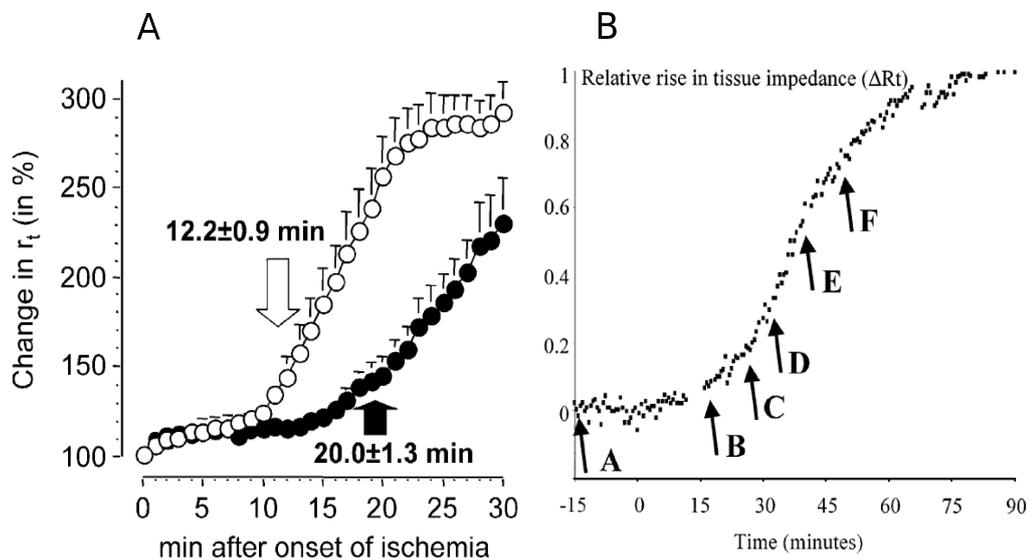


Figura 1.29 Incremento de la impedancia del tejido ventricular durante isquemia. **Panel A.** El inicio en el desacoplamiento eléctrico celular inducido por isquemia se determinó por mediciones de la resistividad del tejido (r_t). Los valores de r_t corresponden a: (-○-) bajo condiciones de control y (-●-) utilizando un inhibidor del intercambiador sodio-hidrógeno ([Cascio et al., 2005], figura 1). **Panel B.** Aumento relativo en la impedancia del tejido (ΔR_t) dentro de la zona isquémica en corazones porcinos ([de Groot et al., 2001], figura 4)

1.4.2. Mecanismos de las arritmias de la fase 1B

El mecanismo que desencadena las arritmias de la fase 1B no está totalmente determinado. A diferencia de las arritmias ventriculares que ocurren dentro de los primeros 10 minutos de la oclusión coronaria, el tipo retardado de arritmias (1B) se ha estudiado poco. Es posible afirmar que las arritmias de fase 1A y 1B tienen mecanismos diferentes. En favor de esta hipótesis está el hecho de que un periodo de reposo relativo, libre de arritmias, separa ambas fases. Además, se ha observado un enlentecimiento prominente en la conducción subepicárdica en la fase 1A y que

en gran parte de la fase 1B de arritmias este enlentecimiento está ausente [de Groot, 2001].

Los pocos estudios que han sido realizados para determinar los mecanismos de las arritmias de fase 1B utilizando animales de laboratorio, muestran que esta fase está acompañada de más eventos letales que la fase 1A. Por otra parte, datos exactos sobre la distribución bimodal de las arritmias durante la isquemia aguda en el hombre son escasos. Probablemente la fase 1B sea tan letal en el hombre como en los animales utilizados en los experimentos. También, se ha observado que los cambios electrofisiológicos durante isquemia temprana ocurren más rápidamente en corazones humanos enfermos, que en corazones de animales de laboratorio sanos, reduciendo por lo tanto el periodo en que las arritmias 1A pueden ocurrir, y adelantando el momento en que las arritmias 1B pueden surgir [de Groot, 2001].

Mecanismos focales

Kaplinsky y colaboradores sugirieron que un mecanismo no reentrante podría ser la causa de las arritmias ventriculares de la fase 1B basándose en la ausencia de actividad diastólica continua epicárdica (*diastolic bridging*) precediendo un latido ventricular prematuro en corazones porcinos *in situ* [Kaplinsky et al., 1979]. La acumulación progresiva de catecolaminas que tiene lugar en fase 1B ha hecho pensar que estos neurotransmisores podrían inducir mecanismos focales, como el **automatismo anormal** [de Groot, 2001].

Las catecolaminas son un grupo de neurotransmisores principales del sistema nervioso. Proviene del aminoácido tirosina. Las catecolaminas se dividen en: Adrenalina, Dopamina, Noradrenalina (Norepinefrina, Epinefrina). La noradrenalina es la catecolamina que se utiliza como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC). Entre otras asociaciones temporales de fenómenos durante la fase 1B, está la liberación de noradrenalina. La noradrenalina es liberada de las terminaciones nerviosas adrenérgicas entre los 15 y 30 minutos de isquemia, en animales intactos y en corazones aislados [Wilde et al., 1988]. Las catecolaminas exhiben acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas que incrementan el gasto de energía del miocardio. El efecto electrofisiológico de las catecolaminas está relacionado principalmente con las proteínas-G, influyendo en el incremento del calcio intracelular. El aumento del gasto de energía y el incremento de la concentración intracelular de calcio pueden sumarse a la arritmogénesis. Sin embargo, datos preliminares muestran que la ocurrencia y la severidad de las arritmias 1B en corazones porcinos no se reducen después del beta bloqueo con propranolol [de Groot, 2001].

Penny observó que la simpatectomía química con 6-hidroxidopamina disminuye la incidencia de arritmias durante este periodo [Penny, 1984]. La denervación miocárdica inducida por destrucción química de los nervios pericoronarios, reduce las arritmias de la fase 1B. Además, la estimulación de los receptores adrenérgicos

provoca la aparición de posdespolarizaciones tardías (DADs) y actividad desencadenada o inducida (*triggered activity*) en fibras de Purkinje caninas sometidas a isquemia [Rodríguez-Sinovas y Cinca, 1999].

En otros estudios llevados a cabo, diferentes antagonistas adrenérgicos han mostrado que son antiarrítmicos, pero en la mayoría de los casos esto fue relacionado a la disminución de la presión sanguínea, ritmo cardiaco y tamaño del infarto, indicando que el sustrato de estas arritmias había cambiado. Sin embargo, muchos de estos estudios no discriminaron entre arritmias 1A y 1B, y en los que lo hicieron, el bloqueo adrenérgico pareció disminuir más las arritmias 1A que las 1B [Puddu et al., 1986]. Además, las catecolaminas incrementaron el ritmo de la bomba Na^+/K^+ , resultando una disminución en la concentración de potasio extracelular, pero las arritmias 1B ocurren cuando el segundo aumento de la $[\text{K}^+]_o$ tiene lugar. Se puede afirmar por lo tanto, que las catecolaminas pueden incrementar las arritmias durante isquemia, pero un enlace causal al mecanismo de arritmias 1B es particularmente desconocido [de Groot, 2001].

Reentrada

Las reentradas podrían participar en el desencadenamiento de las arritmias 1B. Kaplinsky y colaboradores [Kaplinsky et al., 1979] sugirieron que las arritmias de fase 1B podrían tener un origen reentrante, con las trayectorias de reentrada localizadas en la zona profunda del miocardio o involucrando microtrayectorias en las uniones Purkinje-músculo ventricular. Por otra parte, Patterson y colaboradores [Patterson et al., 1998] demostraron que existía una relación entre una activación retrasada dentro de mid-miocardio isquémico y las arritmias de fase 1B, puesto que observaron una reentrada intramural localizada en mid-miocardio isquémico.

En un estudio llevado a cabo por Rohr y colaboradores [Rohr et al., 1998] con cultivos de miocitos ventriculares de rata, se demostró la posibilidad de microreentrada en áreas muy pequeñas de tejido cardiaco (menores a 1 mm^2), con una velocidad de conducción lenta, de 0.25 cm/s . Estas observaciones *in vitro*, no descartan el mecanismo en corazones intactos sujetos a condiciones de isquemia. En contra de la participación de la reentrada como mecanismo de generación de arritmias 1B, al menos en el epicardio, está el hecho de que las alteraciones en la conducción y la heterogeneidad en los periodos refractarios prácticamente se han normalizado durante la fase 1B. Además, no se detectaba actividad diastólica continua en los registros locales subepicárdicos como los mostrados en la figura 1.30 [Rodríguez-Sinovas y Cinca, 1999].

Alteración del acoplamiento celular

Varios fenómenos han sido asociados con la ocurrencia de arritmias 1B, entre los cuales tenemos el inicio del desacoplamiento eléctrico celular. Es decir, el des-

acoplamiento celular puede crear un sustrato en gran parte heterogéneo en el cual trayectorias de activación largas son posibles. Sin embargo, aunque una relación temporal entre el desacoplamiento celular y las arritmias 1B ha sido descrito, estudios que plantearon la hipótesis de que el desacoplo celular está relacionado a las arritmias 1B fueron realizados principalmente en modelos que no producían arritmias sostenidas [de Groot, 2001].

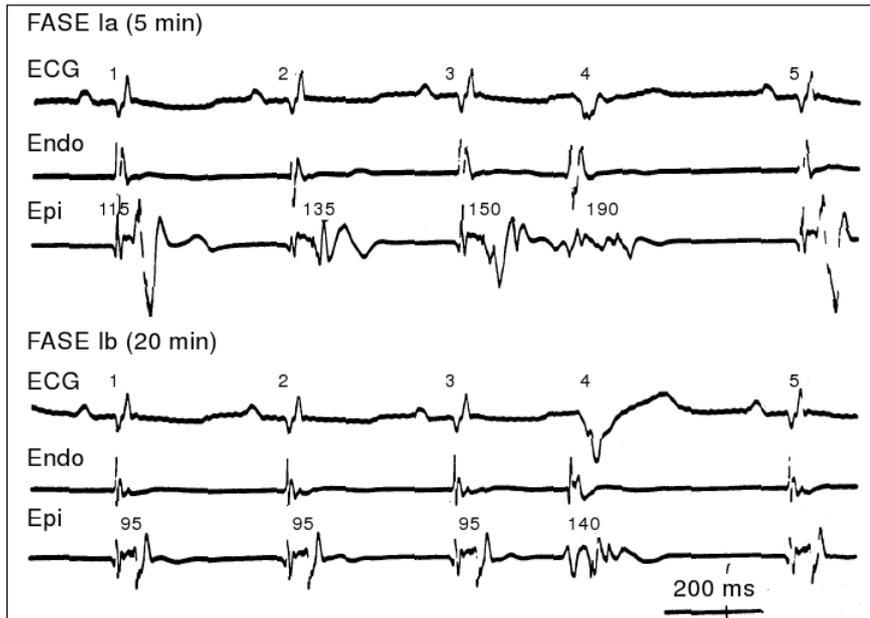


Figura 1.30 Registros de la derivación II del electrocardiograma (ECG) y de dos electrogramas, uno de la superficie endocárdica y otro de la subepicárdica ([Rodríguez-Sinovas y Cinca, 1999], figura 3).

Estudios con modelos matemáticos y experimentales de cultivos de capas de células han mostrado que la reducción del acoplamiento intercelular puede efectivamente reducir la velocidad de conducción a nivel de milímetros por segundo. Smith y colaboradores [Smith et al., 1995] demostraron que el inicio espontáneo de la fibrilación ventricular 1B en cerdos está asociado con el inicio del aumento en la impedancia del tejido, la cual es una medición del acoplamiento celular. Después de un periodo de preconditionamiento isquémico, el tiempo de inicio del aumento de la impedancia del tejido y la ocurrencia de arritmias letales son pospuestos, lo cual refuerza esta relación. Sin embargo, estos estudios no han demostrado el mecanismo electrofisiológico causal de la arritmia. Es decir, la asociación entre las arritmias 1B y el inicio del desacoplamiento celular parece claro, pero la suposición de que la microreentrada, provocada por una conducción muy lenta o por un bloqueo en la conducción heterogéneo, es el mecanismo electrofisiológico fundamental es todavía especulativo [de Groot, 2001].

La fase 1B de arritmias coincide con el aumento de la impedancia del tejido ventricular y por lo tanto, se ha considerado que está relacionada con el desacoplamiento de los *gap junctions*. Las arritmias ocurrieron en el inicio del aumento de la impedancia del tejido. Sin embargo, otros han mostrado que el pico de las arritmias 1B es de una duración más corta que la duración del incremento de la impedancia del tejido [de Groot y Coronel, 2004].

Además, el incremento inducido por isquemia en la impedancia del tejido y las arritmias ventriculares de fase 1B pueden ser pospuestas después de precondicionamiento isquémico. Se puede plantear como una situación relevante, que el desacoplamiento celular inducido por isquemia podría ser modelizado matemáticamente para llevar a cabo estudios que aportaran nuevas evidencias de su importante papel en las arritmias ventriculares de la fase 1B.

Tensión de la pared ventricular cardiaca

Para que se originen arritmias espontáneas la coincidencia de un latido prematuro (*trigger*) y un sustrato (condiciones proarrítmicas preexistentes) es un requisito. En corazones *in situ*, la fase 1B de isquemia tiene un sustrato arritmogénico con una presencia temporal y es probablemente provocado por acoplamiento residual del tejido sobreviviente al miocardio deprimido severamente. El mecanismo de disparo arritmogénico para esta fase de isquemia es desconocido, tampoco se sabe por qué está presente en corazones *in situ* y no en corazones perfundidos aislados [Coronel et al., 2002].

La reducción en la fuerza contráctil podría contribuir a la reducción de las arritmias 1B. Varios estudios han demostrado que existe una relación entre la elasticidad (extensión) del miocardio y arritmias en general. Aunque es virtualmente imposible la disección experimental del disparo arritmogénico del sustrato, hay reportes de que los factores mecánicos juegan un papel principal en la inducción de arritmias 1B. Hay evidencia de que la carga mecánica anterior al desarrollo de la fibrilación ventricular contribuye al sustrato arritmogénico [de Groot, 2001].

De acuerdo a la ley de Laplace, la tensión de la pared es mayor en corazones *in situ* que en corazones perfundidos con un ventrículo izquierdo (LV) drenado. Se ha sugerido que la extensión de la pared causa latidos prematuros ventriculares (VPBs) por alteración de los periodos refractarios y del potencial de membrana en reposo.

Consideraciones finales

En resumen, no hay evidencia concluyente del mecanismo exacto de arritmias 1B en la actualidad. El denominador común parece ser la relación temporal entre el inicio de cambios irreversibles inducidos por isquemia en el miocardio tales

como la liberación de catecolaminas, el tercer incremento en la concentración de potasio extracelular, el aumento del desacoplamiento celular y la ocurrencia de esas arritmias.

1.5. Uso de la modelización matemática de la actividad eléctrica cardiaca

La modelización es un proceso iterativo de interacción entre las matemáticas y la experimentación, lo que implica aproximaciones sucesivas hacia su capacidad predictiva. El proceso iterativo genera elementos para comprender lo que se está modelando, aún en el caso de que los modelos sean incorrectos o incompletos. Los modelos de sistemas biológicos complejos deberían ser juzgados tanto por los avances en el conocimiento que proporcionan, así como por su poder de predicción [Noble, 2004].

1.5.1. Modelos celulares cardiacos

Los modelos celulares cardiacos se han desarrollado desde 1960, y se iniciaron con el descubrimiento y modelado de los canales de potasio. Los primeros modelos de balance de calcio se produjeron en la década de los años 80 y en la actualidad han conseguido un alto grado de detalle fisiológico. Durante los años 90 los modelos celulares fueron incorporados a modelos de órganos y tejidos detallados anatómicamente [Noble, 2004].

Diversos factores han impulsado la modelización de fenómenos electrofisiológicos de células y tejidos cardiacos basada en formulaciones matemáticas. Entre los más importantes se consideran la obtención de datos experimentales y clínicos, la disponibilidad de computadoras con mayor poder de cálculo para la solución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, y la utilidad de los modelos para mejorar la comprensión de los mecanismos que provocan diversas patologías y la predicción de respuestas bajo condiciones difíciles de reproducir de manera experimental [Smith et al., 2007; Chorro Gascó, 2005].

1.5.2. Modelos matemáticos para las células de fibras de Purkinje

Algunas células del sistema de conducción especializado tienen la propiedad de automatismo o autoexcitación, por esta razón también se les llama células marcapasos. El marcapasos dominante es el nodo sinusal, como ya se ha mencionado anteriormente. Las células de Purkinje presentan la propiedad de autoexcitación siendo capaces de producir un ritmo cardiaco de 40 a 60 latidos por minuto, aunque las células de Purkinje funcionan como un marcapasos de escape. El mecanismo de la

actividad de marcapasos en las células cardiacas ha sido motivo de investigación por mucho tiempo. En la década de los años 60, se hicieron dos importantes descubrimientos que fueron la base del primer modelo de fibras de Purkinje formulado por McAllister, Noble y Tsien en 1975. Este modelo consideró principalmente:

- El descubrimiento de la corriente de calcio en las células cardiacas realizado por Reuter en 1967.
- El descubrimiento de la existencia de múltiples componentes con cambios lentos en la corriente de potasio hecho por Denis Noble y Dick Tsien en 1968.

El modelo formulado por McAllister et al. representó a las corrientes iónicas utilizando ecuaciones de compuerta, de forma similar al modelo de Hodgkin-Huxley. Además, el modelo tomó como base el análisis experimental de Noble y Tsien de los mecanismos de corrientes iónicas lentas, y el trabajo realizado por Beeler y Reuter sobre la corriente secundaria de entrada. El desarrollo del modelo celular de McAllister et al. enfrentó diversas dificultades, entre ellas la falta de información experimental detallada sobre algunas corrientes iónicas importantes, principalmente de la corriente de sodio (i_{Na}).

En 1985 DiFrancesco y Noble [DiFrancesco y Noble, 1985] publicaron un modelo sobre la actividad eléctrica de las células de Purkinje, incorporando bombas y cambios en las concentraciones iónicas. El modelo reproducía las corrientes que se habían registrado experimentalmente en un fibra de Purkinje de 2 mm de longitud y 50 μm de radio. El modelo de DiFrancesco-Noble representaba de manera más realista a la membrana celular que modelos anteriores. Las ecuaciones del modelo se basaron en resultados experimentales sobre fibras de Purkinje obtenidos de distintos laboratorios de investigación. Se ha probado que el modelo de DiFrancesco-Noble reproduce los resultados experimentales de las relaciones corriente-tensión en estado estacionario, las corrientes de fijación de potencial (*voltage clamp*) y los cambios en las concentraciones iónicas. En 1992 Candido Cabo y Roger C. Barr [Cabo y Barr, 1992a] realizaron modificaciones a las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble para adecuarlas a los nuevos resultados experimentales. Cabo y Barr utilizaron modelos computacionales para estudiar la propagación, reentradas y el efecto de estímulos aplicados en el sistema de conducción cardiaco.

Los componentes principales de este modelo son:

- Los canales iónicos de la membrana dependientes de potencial.
- Las concentraciones iónicas intracelulares de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}).
- El subsistema de *release* y bomba de calcio que involucra al retículo sarcoplásmico (SR).

En la figura 1.31 se muestra el potencial de acción y las corrientes iónicas principales calculadas mediante el modelo de DiFrancesco-Noble. La corriente de sodio (i_{Na}) se ha omitido ya que es demasiado grande para la escala utilizada en las gráficas de las corrientes mostradas. La corriente activada por repolarización (i_f) es una corriente dependiente del tiempo que más contribuye en la actividad de marcapasos, aunque otras corrientes también contribuyen de manera sustancial. El incremento neto en i_f cuya gráfica es mostrada en la figura 1.31, es de -14 nA. En comparación, la corriente diferida de potasio (i_K) sufre una caída durante el potencial de marcapasos de 5 nA; la corriente de fondo de sodio ($i_{b,Na}$) tiene un comportamiento casi constante, con un valor aproximadamente de -26 nA; la corriente de fondo de calcio ($i_{b,Ca}$) transporta cerca de -10 nA; la corriente del intercambiador sodio-calcio (i_{NaCa}) transporta cerca de -4 nA y la bomba sodio potasio (i_p) transporta cerca de 17 nA. La corriente de fondo de potasio (i_{K1}) se comporta de manera diferente ya que transporta cerca de 31 nA.

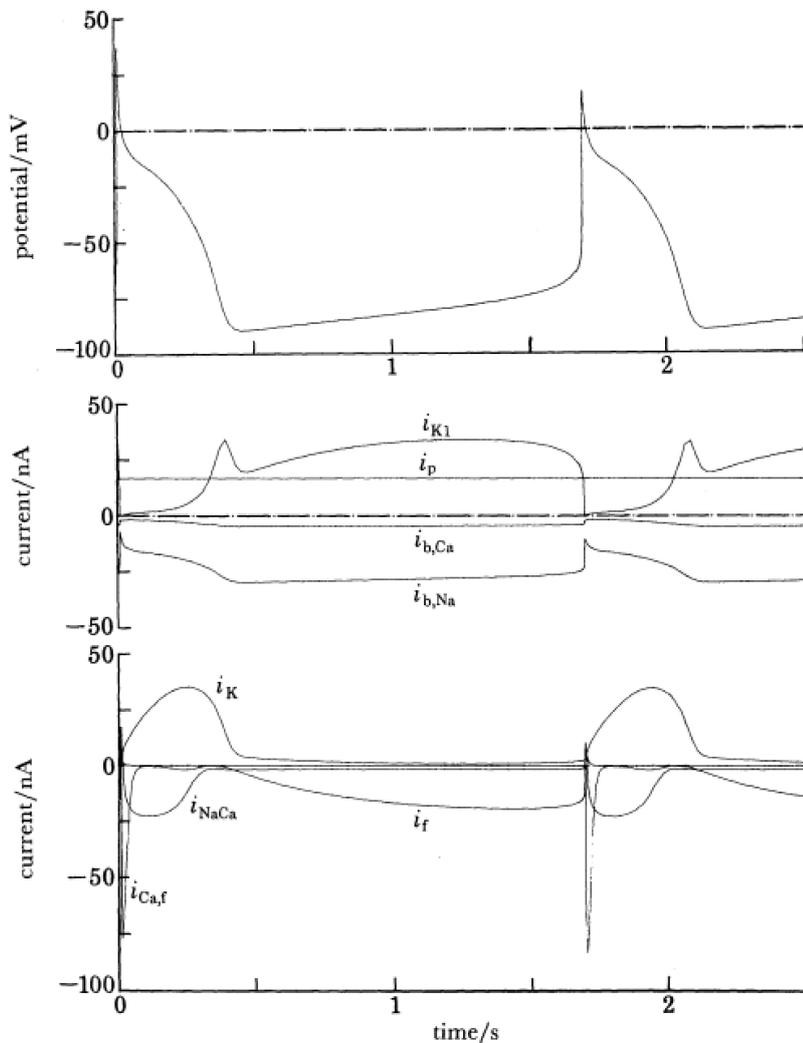


Figura 1.31 Potencial de acción y la evolución de las principales corrientes iónicas obtenida con el modelo de DiFrancesco-Noble ([DiFrancesco y Noble, 1985], figura 7).

Modelo de Aslanidi et al. para células de fibras de Purkinje caninas

Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo del potencial de acción (AP) para las células de fibras de Purkinje caninas. El modelo celular fue publicado en 2009 por Aslanidi y colaboradores quienes lo han descrito como un modelo biofísicamente detallado de células de Purkinje [Aslanidi et al., 2009]. En la figura 1.32 se muestra una representación gráfica de este modelo. El modelo celular se desarrolló modificando un modelo celular endocardial canino basado en datos experimentales de la cinética de las principales corrientes iónicas de fibras de Purkinje caninas. Las corrientes iónicas principales incluían a las corrientes de calcio tipo L y T (I_{CaL} e I_{CaT}), a la corriente transitoria de salida de potasio ($I_{to,1}$), a las componentes rápida y lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr} e I_{Ks}) y a la corriente rectificadora inversa de potasio (I_{K1}). La conductancia y la cinética de las corrientes iónicas del modelo de células de endocardio canino fueron modificadas para ajustarse a los datos obtenidos experimentalmente de las células de fibras de Purkinje caninas.

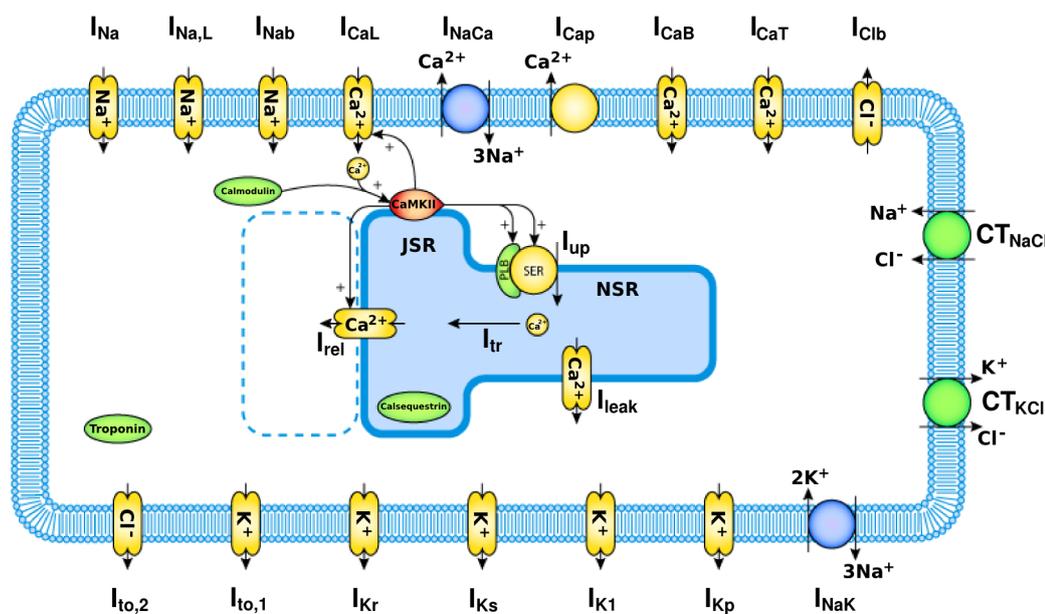


Figura 1.32 Representación gráfica del modelo de potencial de acción de las células de fibras de Purkinje caninas desarrollado por Aslanidi et al. y publicado en 2009 ([Aslanidi et al., 2009]).

Modelo de Stewart et al. para células de fibras de Purkinje humanas

En el año 2009 Stewart et al. publicaron el desarrollo de un nuevo modelo de fibras de Purkinje para corazón humano [Stewart et al., 2009]. La mayoría de los modelos matemáticos de fibras de Purkinje se han enfocado a especies de animales de laboratorio. El modelo de Stewart y colaboradores tomó como base el modelo de células de endocardio humanas de ten Tusscher et al. y de ten Tusscher y

Panfilov [ten Tusscher et al., 2004; ten Tusscher y Panfilov, 2006]. Stewart et al. realizaron varios cambios al modelo de ten Tusscher y colaboradores. Modificaron las corrientes de potasio del modelo considerando los datos experimentales de Han y colaboradores que describen las propiedades de las corrientes de potasio de fibras de Purkinje humanas [Han et al., 2002]. Agregaron dos corrientes, una corriente activada por hiperpolarización (I_f) y una corriente de potasio sostenida (I_{sus}). Reformularon las corrientes I_{K1} e I_{to} y modificaron la conductancia máxima de las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{Na} . El modelo de fibras de Purkinje humanas define en total 14 corrientes iónicas. En la figura 1.33 se muestran las gráficas para los potenciales de acción autogenerados y las principales corrientes iónicas obtenidas con el modelo de Stewart y colaboradores.

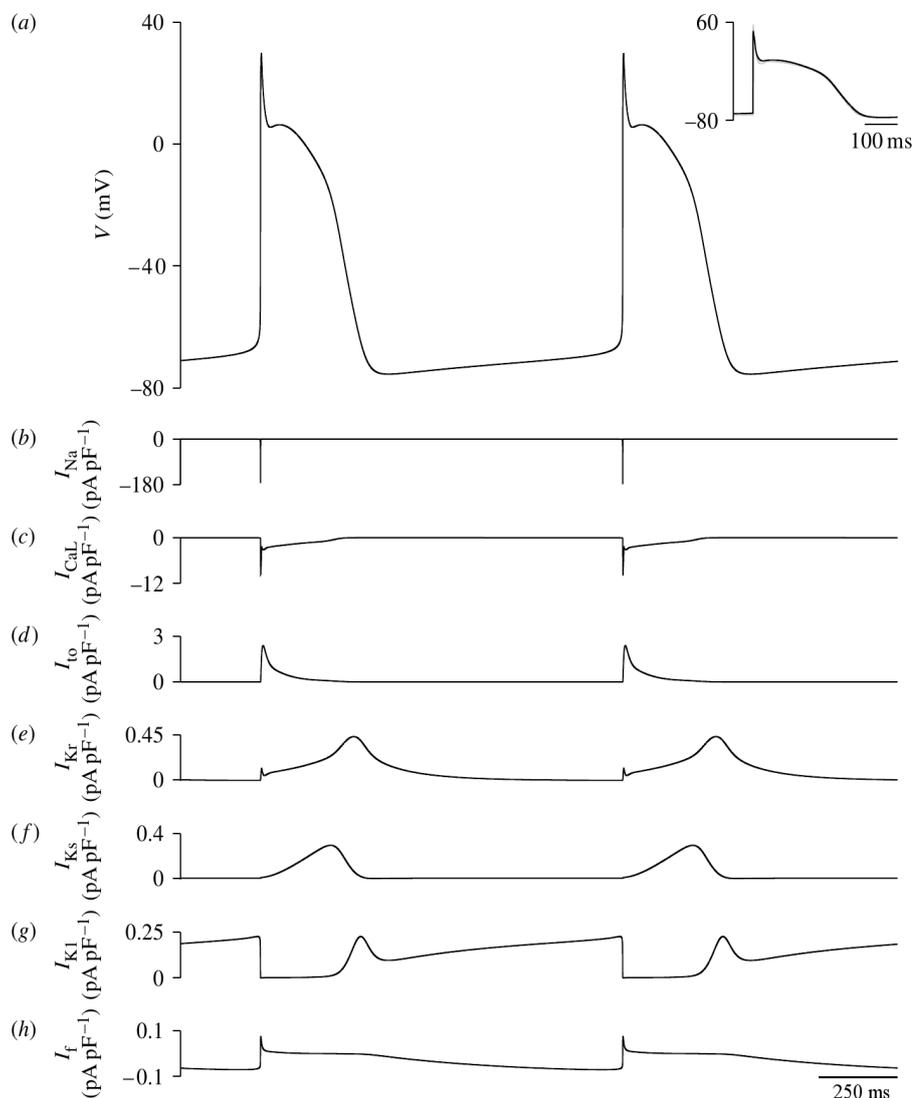


Figura 1.33 Gráficas de potenciales de acción autogenerados simulados y principales corrientes iónicas obtenidas con el modelo para células de fibras de Purkinje humanas desarrollado por Stewart et al. en el año 2009 ([Stewart et al., 2009], figura 3).

1.5.3. Modelos matemáticos para células ventriculares

Uno de los modelos matemáticos más importantes para células ventriculares es el de Luo y Rudy que consideró como base al modelo de fibras de Purkinje de McAllister-Noble-Tsien de 1975. El modelo de Beeler-Reuter puede considerarse como precursor del modelo de Luo-Rudy que inicia su desarrollo en 1991. A continuación se muestran algunos ejemplos de la evolución de los modelos para células ventriculares, partiendo del modelo de Beeler y Reuter:

- Modelo de **Beeler-Reuter, 1977**. Células ventriculares caninas [Beeler y Reuter, 1977].
- Modelo de **Noble, 1991**. Células de cobaya [Noble et al., 1991; Biktashev y Holden, 1996; Rice et al., 1998].
- Modelo de **Nordin, 1993**. Células ventriculares de cobaya [Nordin, 1993].
- Modelo de **Noble, 1998**. Células de cobaya con ecuaciones para canales activados por extensión [Noble et al., 1998].
- Modelo de **Luo-Rudy**. Células ventriculares de cobaya [Luo y Rudy, 1991; Luo y Rudy, 1994a; Luo y Rudy, 1994b; Zeng et al., 1995; Viswanathan et al., 1999; Faber y Rudy, 2000].
- Modelo de **Jafri-Rice-Winslow, 1998**. Células ventriculares caninas con mecánica [Jafri et al., 1998].
- Modelo de **Priebe-Beuckelmann, 1998**. Modelo celular para ventrículo humano [Priebe y Beuckelmann, 1998].
- Modelo de **ten Tusscher et al., 2004**. Modelo celular para ventrículo humano [ten Tusscher et al., 2004].
- Modelo de **Iyer et al., 2004**. Modelo celular para ventrículo humano [Iyer et al., 2004].
- Modelo de **Ten Tusscher y Panfilov, 2006**. Modelo celular para ventrículo humano [ten Tusscher y Panfilov, 2006].
- Modelo de **Grandi et al., 2010**. Modelo celular para ventrículo humano [Grandi et al., 2010].
- Modelo de **O'Hara et al., 2011**. Modelo celular para ventrículo humano [O'Hara et al., 2011].

La primera formulación del modelo de Luo-Rudy (**LR91**) fue publicada en 1991 tomando como base la formulación matemática del modelo de Beeler y Reuter y fue denominado modelo L-R de fase-1. El modelo se enfocaba en las fases de

despolarización y repolarización del potencial de acción ventricular de mamíferos, principalmente de cobaya (*guinea pig*). El modelo también se enfocó en los fenómenos de la interrelación de las dos fases mencionadas. En el modelo se desarrollaron ecuaciones para 6 corrientes iónicas: corriente rápida de sodio, corriente de entrada lenta de calcio, corriente diferida rectificadora de potasio dependiente del tiempo, corriente de potasio independiente del tiempo, corriente de meseta y corriente de fondo (*background*). Además, el modelo sólo consideró el cambio en la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) y fue adoptado del modelo de Beeler y Reuter.

En 1994, el modelo se replanteó y se incluyó una “d” en la nomenclatura del modelo que significa *dinámico* denominándose **LRd94** (modelo L-R de fase-2). Las células ventriculares fueron modelizadas considerando que tenían una forma cilíndrica con una longitud de $100 \mu\text{m}$ y un radio de $11 \mu\text{m}$. La corriente de calcio fue reformulada para adecuarla a los nuevos datos experimentales de células ventriculares y canales iónicos. El modelo estaba compuesto de ecuaciones para corrientes iónicas, intercambiadores y bombas electrogénicas. Implementó diferentes compartimientos celulares: mioplasma, retículo sarcoplásmico de unión (*junctional sarcoplasmic reticulum*, JSR) y retículo sarcoplásmico de red (*network sarcoplasmic reticulum*, NSR). El volumen del retículo sarcoplásmico fue dividido en un 8% para el JSR y un 92% para el NSR. El modelo de Luo-rudy incluyó también tres *buffers* de calcio, dos en el mioplasma (*troponina* y *calmodulina*) y uno en el retículo sarcoplásmico (*calsequestrina*) y un proceso de liberación de calcio inducida por calcio (*calcium-induced Ca^{2+} release*, CICR). Esta vez el modelo si consideró los cambios en las concentraciones iónicas del sodio y del potasio y la evolución de la concentración de calcio en tres compartimientos, los *buffers* de calcio del mioplasma y del retículo sarcoplásmico, antes mencionados.

El modelo de Luo-Rudy fue nuevamente modificado en 1995 (**LRd95**), siendo uno de los cambios principales, el reemplazo de la corriente rectificadora diferida de potasio dependiente del tiempo I_K , por dos componentes, uno rápido (I_{Kr}) y uno lento (I_{Ks}). Se ha mostrado que los 2 componentes de la corriente rectificadora diferida de potasio, I_{Kr} e I_{Ks} , tienen una influencia muy importante en la repolarización y duración del potencial de acción cardiaco. Otro cambio realizado, fue la utilización de un método analítico para el cálculo relacionado a los *buffers* de calcio, que consistió en la solución de ecuaciones polinomiales de 2^o y 3^{er} grados.

En la modificación del modelo de Luo-Rudy en 1999 (**LRd99**), la corriente I_{Ks} fue replanteada. Por otra parte, el modelo consideró las evidencias de que la heterogeneidad electrofisiológica es una propiedad fundamental del miocardio ventricular y el hallazgo de una subpoblación de células en el mid-miocardio (células M). La heterogeneidad en la repolarización y la duración del potencial de acción (APD) está asociada a las densidades de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} .

Por otra parte, en el año 2000 se realizaron otras modificaciones en el modelo de Luo-Rudy (**LRd2000**). Se modificó el proceso de liberación de calcio inducida por calcio (CICR) y se reformuló la corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa}). También se incluyó la corriente de potasio activada por sodio ($I_{K(Na)}$), utilizándose para modelar condiciones de sobrecarga de sodio (Na^+).

El modelo de Luo-Rudy se ha utilizado en muchos estudios, por ejemplo, en la figura 1.34 se muestra el efecto de la sobrecarga de sodio (Na^+) en el potencial de acción, las corrientes iónicas y la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$). Los efectos observados en el potencial de acción son una reducción en el potencial máximo, reducción en el potencial de meseta (*plateau*) y una APD más corta. Además, se produce una mayor liberación del calcio del SR y el incremento en la $[Na^+]_i$ afecta a las corrientes I_{Na} , I_{NaCa} , I_{NaK} e $I_{K(Na)}$ [Faber y Rudy, 2000].

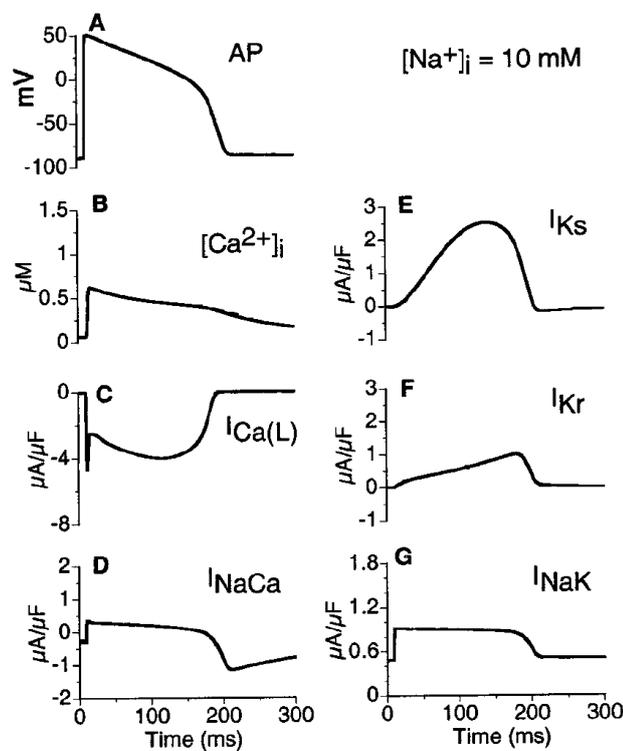


Figura 1.34 Utilización del modelo de Luo-Rudy para el estudio del efecto del incremento en la concentración intracelular de sodio ($[Na^+]_i$) en el potencial de acción. En la figura también se muestra el efecto de la sobrecarga de sodio en: $[Ca^{2+}]_i$, $I_{Ca(L)}$, I_{NaCa} , I_{Kr} , I_{Ks} e I_{NaK} ([Faber y Rudy, 2000], figura 7 modificada).

Modelo del potencial de acción ventricular humano de O'Hara et al.

En el año 2011 O'Hara y colaboradores desarrollaron un nuevo modelo para ventrículo humano, en la figura 1.35 se muestra el diagrama esquemático correspondiente a dicho modelo [O'Hara et al., 2011]. El esquema del modelo está basado

en un modelo celular anterior para epicardio canino publicado en 2009, el modelo de Decker y colaboradores [Decker et al., 2009]. En modelo de ventrículo humano se basó en datos obtenidos con más de 100 corazones humanos no enfermos y con datos de estudios experimentales publicados anteriormente. En el modelo se incluyeron 4 compartimentos: 1) el mioplasma (MYO), 2) el retículo sarcoplásmico de unión (JSR), 3) el retículo sarcoplásmico de red (NSR) y 4) el subespacio (SS) que representa el espacio cercano a los túbulos-T. Las ecuaciones para las corrientes principales del modelo fueron completamente reformuladas ($I_{Na,fast}$, $I_{Na,late}$, I_{to} , I_{CaL} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} , I_{NaCa} y I_{NaK}).

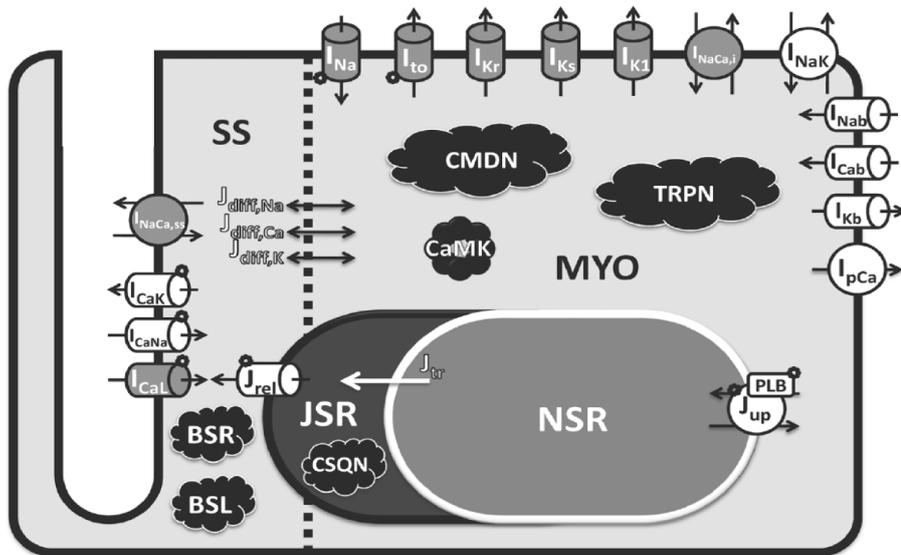


Figura 1.35 Diagrama esquemático del modelo del potencial de acción humano de O'Hara et al. En el diagrama se muestra las corrientes principales ($I_{Na,fast}$, $I_{Na,late}$, I_{to} , I_{CaL} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} , I_{NaCa} y I_{NaK}) y los 4 compartimentos (MYO, JSR, NSR y SS) del modelo ([O'Hara et al., 2011], figura 5).

La modelización matemática de la electrofisiología de las células del sistema de conducción especializado y de las células de la pared cardiaca permite disponer de modelos celulares cada vez mas complejos y detallados. La utilización de los modelos celulares en la investigación de los mecanismos que provocan diversas enfermedades podría aportar nuevos conocimientos en el ámbito de la cardiología, el presente trabajo forma parte de este escenario actual.

Justificación y Objetivos

En el capítulo de introducción se han expuesto los conocimientos que se han publicado en los últimos años en la literatura científica relacionados con el fenómeno arrítmico de la reflexión cardiaca y la generación de reentradas durante la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia. Los mecanismos de la actividad ectópica responsable de ambos fenómenos no se han precisado de manera clara en la actualidad.

La reflexión cardiaca podría estar implicada en cardiopatías tales como el bigeminismo ventricular incesante, cuyo mecanismo responsable podría tener un origen focal epicárdico. Por otra parte, las posdespolarizaciones tempranas de fase 2 se han relacionado con taquicardias ventriculares tales como *Torsade de Pointes* (TdP). En estudios publicados, EADs de fase 2 podrían ser las responsables de la generación de latidos ectópicos. Es probable que otros mecanismos diferentes hasta los ahora propuestos, generen reflexión cardiaca. Otro mecanismo que podría generar reflexión y que no se ha estudiado, son las EADs de fase 2, puesto que además de generar latidos ectópicos, también podrían generar latidos ectópicos reflejados. Este mecanismo se estudiará en el presente trabajo.

Así mismo, los mecanismos subyacentes de las arritmias ventriculares de la fase 1B inducida por isquemia tampoco se han determinado de manera precisa. El estudio de isquemia 1B pretende analizar los diferentes factores involucrados durante un episodio de isquemia regional en zonas de ventrículo. El incremento de la impedancia en una zona ventricular inducido por isquemia y bloqueos unidireccionales en el subsistema Purkinje-ventrículo podrían ser la causa de reentradas. Estudiar las condiciones bajo las cuales se producen reentradas mediante modelización matemática y simulación por ordenador arrojará luz sobre los mecanismos responsables. El avance en la sofisticación de los modelos celulares hace posible la implementación de un modelo matemático que reproduzca las condiciones de isquemia 1B a partir de los datos de estudios experimentales. Además, la potencia computacional disponible hoy en día permite que los estudios de modelización y simulación sean cada vez más comunes en el área de cardiología.

El objetivo general del presente trabajo es realizar un estudio teórico mediante modelización matemática y simulación por ordenador de los fenómenos referidos como reflexión cardiaca y arritmias de la fase 1B inducida por isquemia y determinar las posibles causas que los desencadenan. Los modelos celulares que se utilizarán son el de Luo-Rudy para células ventriculares y el de DiFrancesco-Noble para las células de las fibras de Purkinje, a los cuales se les harán las modificaciones necesarias para la modelización matemática de los fenómenos cardiacos bajo estudio.

En base a lo anteriormente expuesto, en la presente Tesis Doctoral se contemplan los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar el papel de las corrientes I_{Ks} , I_{Kr} e I_{CaL} en la inducción de pos-despolarizaciones tempranas de fase 2 y reflexión en células endocárdicas, células M y células epicárdicas.
2. Analizar la influencia del acoplamiento en tejido ventricular sobre el fenómeno de reflexión cardiaca y sobre la conducción entre fibras de Purkinje y ventrículo.
3. Implementar y validar modelos de tejido ventricular bajo condiciones de isquemia 1B.
4. Estudiar el efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre el potencial de acción y en las corrientes iónicas de células endocárdicas.
5. Estimar el Factor de Seguridad de la propagación en las diferentes zonas del tejido ventricular bajo condiciones normales y de isquemia 1B.
6. Estudiar el efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre la autogeneración de impulsos en fibras de Purkinje.
7. Estudiar mediante modelos matemáticos las condiciones de reentradas en fibras de Purkinje-ventrículo isquémico 1B y en la unión Purkinje-ventrículo.

Capítulo 3

Métodos

La modelización matemática basada en datos de estudios experimentales de la compleja electrofisiología de las células cardíacas ha permitido llevar a cabo numerosos estudios sobre las causas que provocan diversas patologías. Los modelos matemáticos reproducen las características del potencial de acción cardíaco con mayor exactitud a medida que los modelos celulares son perfeccionados y su complejidad aumenta. En el capítulo 1 se ha expuesto la evolución de los modelos celulares para ventrículo y fibras de Purkinje de forma resumida. Para realizar el estudio planteado en la presente Tesis Doctoral de los dos fenómenos, reflexión cardíaca y arritmias de la fase 1B inducida por isquemia, fue necesario modificar los modelos matemáticos de Luo-Rudy [Luo y Rudy, 1994b] para células ventriculares de cobaya y el modelo de DiFrancesco-Noble para las células de las fibras de Purkinje [DiFrancesco y Noble, 1985].

El modelo de Luo-Rudy fue modificado para implementar un modelo unidimensional (1D) con el objeto de estudiar el fenómeno de reflexión inducido por posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2 en fibras ventriculares. El modelo 1D consistía de dos segmentos de fibra ventricular acoplados mediante una resistencia de acoplamiento. En uno de los segmentos se fijaron condiciones que favorecerían la generación de EADs de fase 2. Para el estudio de arritmias de la fase 1B inducida por isquemia, el modelo de Luo-Rudy también fue modificado para desarrollar un modelo unidimensional de una fibra ventricular dividida en tres zonas (ventrículo isquémico 1B): una zona bajo condiciones de isquemia 1B, una zona de borde y una zona normal. Posteriormente se implementaron otros dos modelos, el primero fue un modelo unidimensional (1D) de una fibra de Purkinje acoplada mediante una resistencia de unión Purkinje-ventrículo a ventrículo isquémico 1B y el segundo fue un modelo bidimensional (2D) de un haz de fibras de Purkinje conectado mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a una zona de tejido ventricular isquémico 1B. En este capítulo se analizan los modelos celulares utilizados, se detalla la implementación de los modelos 1D y 2D desarrollados y se describen los protocolos de estimulación empleados en el estudio.

3.1. Modelo del AP de fibras de Purkinje

En la presente Tesis Doctoral, la actividad eléctrica de las células de las fibras de Purkinje se ha modelizado mediante el modelo de DiFrancesco-Noble [DiFrancesco y Noble, 1985]. Este modelo fue el primero en incorporar los cambios en las concentraciones iónicas que ocurren durante la actividad eléctrica de la células y en formular un modelo de la dinámica del calcio intracelular [Noble, 2007]. En la figura 3.1 se muestra de manera esquemática los componentes principales del modelo de DiFrancesco y Noble, siendo los siguientes:

- Los canales iónicos dependientes de potencial, bombas iónicas e intercambiadores iónicos de la membrana celular.
- Las concentraciones iónicas intracelulares de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}).
- El subsistema de la bomba (*uptake*) y el *release* de calcio que involucra al retículo sarcoplásmico (SR).

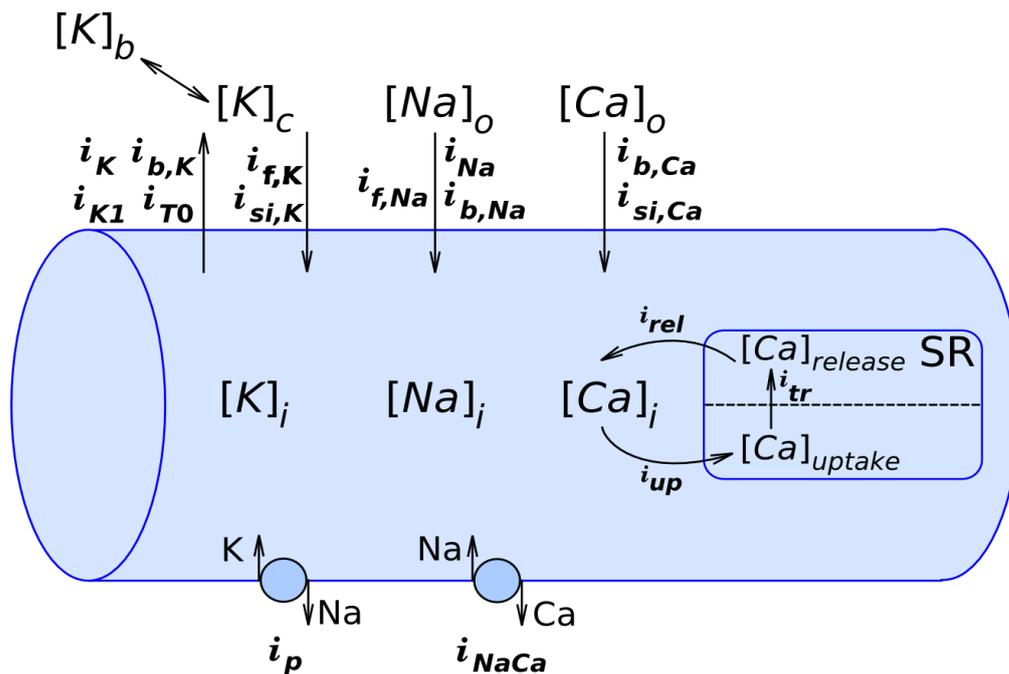


Figura 3.1 Vista esquemática de los elementos más importantes del modelo celular para fibras de Purkinje de DiFrancesco-Noble ([Varghese y Winslow, 1994], figura 2 con modificaciones).

En 1992, Cabo y Barr [Cabo y Barr, 1992a] hicieron algunas modificaciones a las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble y contrastaron los resultados obtenidos de simulaciones utilizando modelos computacionales con la información

experimental reportada. Cabo y Barr concluyeron que las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble reproducían de manera correcta fenómenos tales como supernormalidad (excitabilidad y conducción supernormales) o el acortamiento del potencial de acción cuando se incrementa la frecuencia de estimulación.

Las variables más importantes de las ecuaciones del modelo, como son el potencial transmembrana (V_m) y la concentración citosólica o intracelular de calcio ($[Ca]_i$), son normalmente “observables” en modelos experimentales [Varghese y Winslow, 1994]. Por otra parte, Varghese y Winslow realizaron algunas simplificaciones al modelo de DiFrancesco-Noble y estudiaron la dinámica del sistema de calcio intracelular. Adicionalmente, Varghese y Winslow analizaron la hipótesis del “oscilador subcelular” en fibras de Purkinje y su relación con ritmos anormales utilizando técnicas computacionales [Varghese y Winslow, 1994; Guan et al., 1997].

Cuando se lleva a cabo la integración numérica de las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble se ha detectado la presencia de fenómenos oscilatorios similares a los observados en estudios experimentales. Además, el modelo se ha utilizado o extendido para estudiar gran variedad de situaciones electrofisiológicas cardiacas [Guan et al., 1997; Earm y Noble, 1990].

3.1.1. Variación del potencial de membrana (V_m)

De acuerdo al modelo, la ecuación diferencial para la variación del potencial de membrana V_m es:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{i_{tot}}{C} \quad (3.1)$$

donde

- C es la capacitancia de la membrana celular
- i_{tot} es la corriente total

Por otra parte, la corriente total (i_{tot}) está definida por la siguiente ecuación

$$i_{tot} = i_f + i_K + i_{K1} + i_{T0} + i_{b,Na} + i_{b,Ca} + i_{b,K} + i_p + i_{NaCa} + i_{Na} + i_{Ca,f} + i_{Ca,s} + i_{pulse} \quad (3.2)$$

Los componentes de la corriente total (i_{tot}) son los siguientes:

- i_f corriente activada por hiperpolarización
- i_K corriente diferida de potasio dependiente del tiempo
- i_{K1} corriente de fondo de potasio independiente del tiempo

- i_{T0} corriente transitoria de salida
- $i_{b,Na}$ corriente de fondo de sodio
- $i_{b,Ca}$ corriente de fondo de calcio
- $i_{b,K}$ corriente de fondo de potasio
- i_p corriente de la bomba sodio-potasio
- i_{NaCa} corriente del intercambiador sodio-calcio
- i_{Na} corriente rápida de sodio
- i_{si} corriente secundaria de entrada y sus componentes ($i_{Ca,f}$, $i_{si,2}$ e $i_{Ca,s}$)

3.1.2. Concentraciones iónicas

Concentración intracelular de sodio

La ecuación que describe la variación en la concentración de sodio intracelular es la siguiente:

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = - \frac{i_{Na} + i_{b,Na} + i_{f,Na} + i_{si,Na} + 3i_p + \frac{n_{NaCa}}{n_{NaCa}-2} i_{NaCa}}{V_i F} \quad (3.3)$$

donde V_i es el volumen del fluido intracelular.

El modelo de DiFrancesco-Noble considera que la corriente de sodio (i_{Na}) no solamente es debida al movimiento de los iones de sodio, puesto que también se ha incluido una permeabilidad del 12 % para el potasio (K^+) en los canales de sodio lo que produce un error menor al 4 % en el flujo total de sodio durante el potencial de acción.

Concentración intracelular de calcio

El enfoque utilizado para modelizar esta concentración fue considerar las ecuaciones más simples posibles para representar las características esenciales en los procesos de almacenamiento y liberación de calcio. Las consideraciones fueron:

- El almacén principal (*sequestration store*) es el retículo sarcoplásmico, el cual se divide en dos compartimentos: compartimento de entrada o almacén de la bomba de calcio (*uptake store*) y el compartimento de salida o almacén de liberación de calcio (*release store*). Además, se considera que el retículo sarcoplásmico ocupa el 5 % del volumen intracelular.
- Una fracción del calcio almacenado es transferido ya sea al compartimento de salida (almacén de liberación) o es convertido a una forma liberable. El proceso pareciera tener una dependencia al potencial y con una constante de tiempo de un segundo o más a -80 mV.

- La liberación de calcio del compartimento de salida o almacén de liberación es inducido por calcio.

Las ecuaciones que tienen mayor relevancia en la variación de la concentración intracelular de calcio son:

$$\frac{d[Ca]_{up}}{dt} = (i_{up} - i_{tr})/2V_{up}F, \quad (3.4)$$

$$\frac{d[Ca]_{rel}}{dt} = (i_{tr} - i_{rel})/2V_{rel}F, \quad (3.5)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -(i_{si,Na} + i_{b,Ca} - \{2i_{NaCa}/(n_{NaCa} - 2)\} + i_{up} - i_{rel})/V_iF, \quad (3.6)$$

donde V_{up} y V_{rel} son los volúmenes para los almacenes de la bomba y el *release* de calcio.

Concentración extracelular de potasio

Se asume que los iones de potasio (K^+) se difunden libremente por el medio extracelular y que la concentración extracelular de potasio es homogénea en un modelo de tres compartimientos. Con estas consideraciones tenemos que:

$$\frac{d[K]_c}{dt} = -P([K]_c - [K]_b) + \frac{i_{m,K}}{V_eF} \quad (3.7)$$

donde

$$i_{m,K} = i_{K1} + i_K + i_{f,K} + i_{si,K} + i_{b,K} + ((K_{act4} + [Ca]_i)/[Ca]_i)i_{T0} - 2i_p \quad (3.8)$$

donde P tiene un rango de 0.2 a 1 Hz.

Concentración intracelular de potasio

Para esta concentración tenemos que:

$$\frac{d[K]_i}{dt} = -\frac{i_{m,K}}{V_iF} \quad (3.9)$$

donde $i_{m,K}$ está definida en la ecuación 3.8.

En el *Apéndice A* de la presente Tesis Doctoral se describen con detalle las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble, considerando las modificaciones realizadas por Cabo y Barr en 1992.

En la tabla 3.1, se muestran algunos de los parámetros del modelo de las células de las fibras de Purkinje de DiFrancesco-Noble con los valores utilizados en las

simulaciones por ordenador realizadas en el presente trabajo. Se consideró que las células de Purkinje tienen una forma cilíndrica con una longitud de $150 \mu\text{m}$ y un diámetro de $15 \mu\text{m}$. Además, los valores de las resistencias intracelular y extracelular se fijaron en 200 y $0 \Omega\cdot\text{cm}$ respectivamente.

Tabla 3.1: Valores utilizados en las simulaciones para algunos parámetros del modelo de células de fibras de Purkinje de DiFrancesco-Noble.

Parámetro	Valor utilizado
Resistencia intracelular ($\Omega\cdot\text{cm}$)	200
Resistencia extracelular ($\Omega\cdot\text{cm}$)	0
Resistencia intercalar ($\Omega\cdot\text{cm}^2$)	1.75
$[\text{Na}^+]_i$ (mmol/L)	8.0
$[\text{Na}^+]_o$ (mmol/L)	140.0
$[\text{K}^+]_i$ (mmol/L)	140.0
$[\text{K}^+]_o$ (mmol/L)	4.0
$[\text{Ca}^{2+}]_i$ (mmol/L)	0.00005
$[\text{Ca}^{2+}]_o$ (mmol/L)	2.0
Longitud de la célula (μm)	150
Radio de la célula (μm)	7.5
Capacidad específica de la membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	1

3.2. Modelo del AP ventricular

En la modelización de la actividad eléctrica de las células ventriculares para el estudio de reflexión cardiaca y las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia se ha empleado el modelo de Luo-Rudy. El primer modelo de una célula ventricular fue desarrollado por Beeler y Reuter en 1977. El modelo de Luo y Rudy inicialmente fue publicado en 1991 y tomó como base al modelo de las células de las fibras de Purkinje de McAllister-Noble-Tsien de 1975. Por otra parte, se puede considerar al modelo de Beeler-Reuter como precursor del modelo de Luo-Rudy.

Algunos estudios han mostrado evidencias de una población de células en las capas interiores (miocardio medio) de la pared ventricular en corazones humanos, caninos y de cobaya con características electrofisiológicas diferentes a las observadas para las células endocárdicas y epicárdicas, a esta población de células se le denominó células M. Por ejemplo, la duración del potencial de acción (APD) es mayor en las células M que en las células de endocardio y epicardio. En un estudio realizado por Sicouri et al. [Sicouri et al., 1996] con tiras de pared ventricular izquierda de corazones de cobaya, para un ciclo básico de estimulación (BCL) de 300 ms el APD_{90} fue de 102 ± 21 , 136 ± 9 , y $95 \pm 15 \text{ ms}$ para células de epicardio, miocardio medio y endocardio respectivamente. Cuando el BCL se incrementaba

a 5000 ms, el APD_{90} aumentaba a 133 ± 14 , 185 ± 24 , y 135 ± 13 ms para células de epicardio, miocardio medio y endocardio respectivamente. En la figura 3.2 se muestran los potenciales de acción registrados en epicardio, miocardio medio y endocardio en áreas de tejido aislado de ventrículo izquierdo de corazones caninos para 4 valores de ciclo básico de estimulación [Antzelevitch y Fish, 2001]. En dicha figura se observa que a mayor BCL, mayor era el APD.

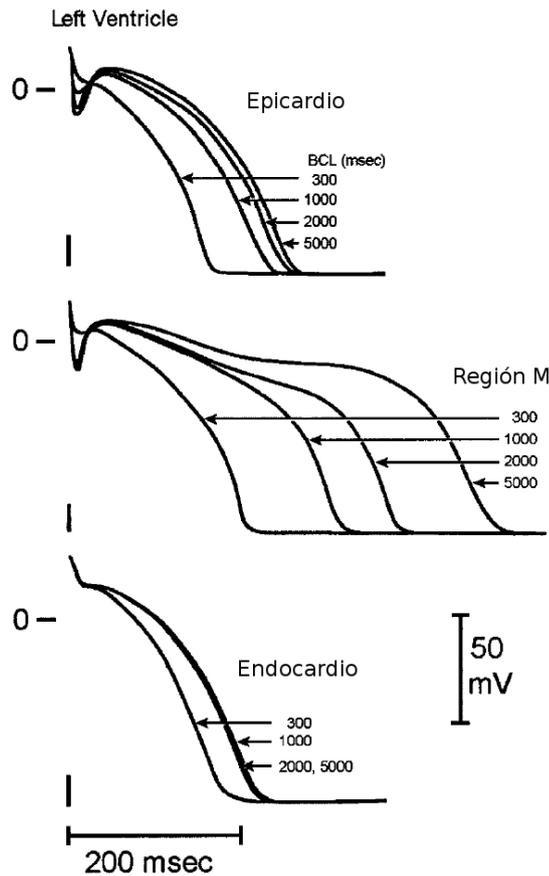


Figura 3.2 Potenciales transmembrana registrados en epicardio, células M y endocardio en ventrículo izquierdo canino ([Antzelevitch y Fish, 2001], panel B de la figura 1 con modificaciones).

En el presente estudio se utilizó la constante de escalamiento $gK_{S_{max}}$ de la componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{K_s}) para modelizar a los tres tipos de células de la pared cardiaca de acuerdo a los siguientes valores [Viswanathan et al., 1999]:

$gK_{S_{max}} = 0.433$	para células epicárdicas
$gK_{S_{max}} = 0.125$	para células M (miocardio medio)
$gK_{S_{max}} = 0.289$	para células endocárdicas

Además, en las simulaciones por ordenador llevadas a cabo se utilizó el modelo celular de Luo-Rudy con las actualizaciones realizadas hasta el año 2000 el cual es denominado **LRd2000** [Faber y Rudy, 2000] para modelizar a las células de las fibras cardiacas considerando los tres tipos de células de la pared ventricular: células M o miocardio medio, endocárdicas y epicárdicas. En el estudio de reflexión cardiaca se utilizaron dos segmentos de fibra con una longitud de 1 cm compuestos por células de endocardio, células M y células de epicardio. En las simulaciones realizadas para el estudio de las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia se emplearon modelos 1D para fibras y 2D para tejido ventricular compuestos de células endocárdicas. Además, en las condiciones de isquemia 1B se utilizó la formulación para la corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$) de Ferrero y colaboradores [Ferrero et al., 1996].

En la figura 3.3 se muestra de manera esquemática los elementos principales del modelo ventricular de Luo-Rudy para corazones de cobaya. Con respecto a las corrientes iónicas del modelo, éstas se definen de la siguiente manera:

- I_{Na} corriente rápida de sodio
- I_{CaL} corriente de calcio a través de los canales de calcio tipo L
- I_{CaT} corriente de calcio a través de los canales de calcio tipo T
- I_{Kr} componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio
- I_{Ks} componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio
- I_{K1} corriente de potasio independiente del tiempo
- I_{Kp} corriente de meseta (*plateau*) de potasio
- $I_{Na,b}$ corriente de fondo de sodio
- $I_{Ca,b}$ corriente de fondo de calcio
- I_{NaK} corriente de la bomba sodio-potasio
- I_{NaCa} corriente del intercambiador sodio-calcio
- $I_{p(Ca)}$ bomba de calcio en el sarcolema
- I_{up} bomba de calcio del retículo sarcoplásmico de red (NSR)
- I_{rel} *release* de calcio del retículo sarcoplásmico de unión (JSR)
- I_{leak} fuga de calcio del NSR al mioplasma
- $I_{K(ATP)}$ corriente de potasio sensible a ATP
- $I_{K(Na)}$ corriente de potasio activada por sodio
- $I_{ns(Ca)}$ corriente activada por calcio no específica

En la figura 3.3 se observan tres *buffers* de calcio, dos en el mioplasma (*calmodulina* y *troponina*) y uno en el retículo sarcoplásmico de unión (*calsequestrina*). Es importante señalar que la corriente transitoria de salida I_{to} , no está presente en los miocitos de cobaya, aunque en algunos estudios se incluye con propósitos de análisis.

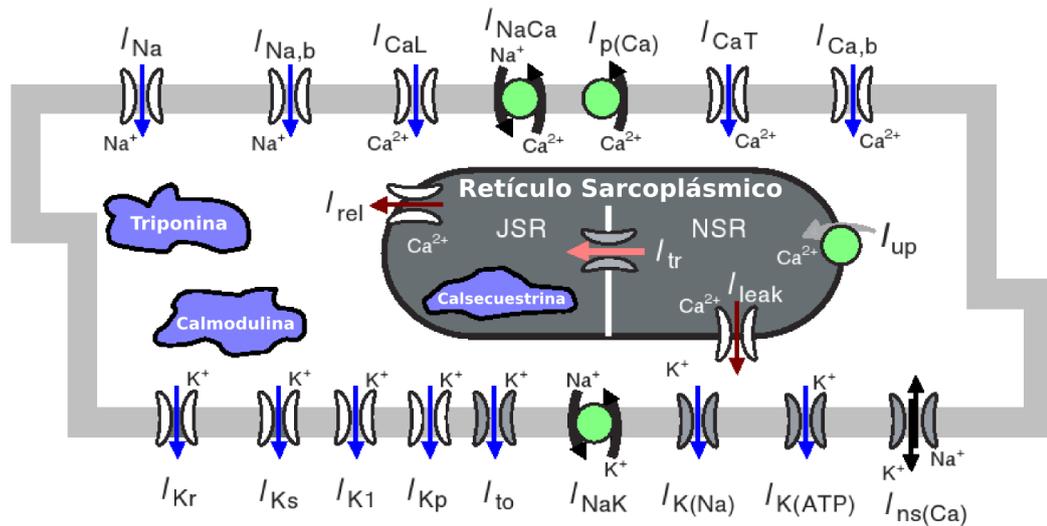


Figura 3.3 Esquema de los elementos principales que constituyen el modelo de Luo-Rudy [Luo y Rudy, 1994b].

A continuación se describen aspectos relevantes de las corrientes iónicas del modelo de Luo-Rudy utilizadas para modelizar la generación posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2. Las condiciones electrofisiológicas de isquemia 1B utilizadas en la presente Tesis Doctoral se detallan más adelante, en el apartado 3.3.

Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})

Corriente saliente que presenta una activación rápida, es selectiva únicamente a los iones potasio y es bloqueada por los fármacos E-4031 y sotalol. En simulaciones con células ventriculares de cobaya, el bloqueo total de I_{Kr} no genera posdespolarizaciones tempranas [Zeng et al., 1995]. La formulación de I_{Kr} incorpora una compuerta de activación dependiente del tiempo (X_r) y una compuerta de inactivación independiente del tiempo (R). Para las siguientes condiciones, $[Ca^{2+}]_i = 0.12 \mu\text{mol/L}$ y $[K^+]_o = 4 \text{ mmol/L}$, I_{Kr} tiene una conductancia máxima de:

$$\bar{G}_{Kr} = 0.0225 \text{ mS}/\mu\text{F}$$

Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})

Corriente saliente que no es puramente selectiva a los iones de potasio. Las variaciones en la densidad de I_{Ks} tienen influencia en la heterogeneidad de la repolarización. Las células con una I_{Ks} reducida tienen una duración del potencial

de acción (APD) dependiente del ciclo básico de estimulación (BCL) y un mayor APD [Viswanathan et al., 1999]. Un bloqueo de I_{Ks} mayor al 80% produce una repolarización anormal y posdespolarizaciones tempranas. Cuando se establecen las siguientes condiciones, $[Ca^{2+}]_i = 0.12 \mu\text{mol/L}$ y $[K^+]_o = 4 \text{ mmol/L}$, I_{Ks} tiene una conductancia máxima de:

$$\bar{G}_{Ks} = 0.1737 \text{ mS}/\mu\text{F}$$

Corriente de calcio a través de los canales tipo L (I_{CaL})

El canal tipo L es permeable a los iones de calcio, sodio y potasio, aunque la permeabilidad para el calcio es mucho mayor (relación de 2800:3.5:1). La formulación de la corriente de calcio a través de los canales tipo L utiliza la ecuación de campo constante descrita en el apéndice B. I_{CaL} es una corriente entrante y tiene influencia en la formación de la fase de meseta del potencial de acción. Dos parámetros de interés de la corriente I_{CaL} son la conductancia máxima (\bar{G}_{Ca}) y la permeabilidad (P_{Ca}), que se fijaron con los siguientes valores:

$$\begin{aligned} \bar{G}_{Ca} &= 0.9 \text{ mS}/\mu\text{F} \\ P_{Ca} &= 5.4 \times 10^{-4} \text{ cm/s} \end{aligned}$$

En el Apéndice del presente trabajo, se muestran de forma detallada las ecuaciones que componen al modelo de Luo-Rudy. En la tabla 3.2 se muestran algunos parámetros utilizados en las simulaciones realizadas para el caso de células ventriculares.

Tabla 3.2: Valores fijados para algunos parámetros utilizados en el modelo ventricular de Luo-Rudy.

Parámetro	Valor utilizado
Resistencia intracelular ($\Omega \cdot \text{cm}$)	0
Resistencia intercalar ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	5
Resistencia extracelular ($\Omega \cdot \text{cm}$)	0
$[Na^+]_i$ (mmol/L)	10.0
$[Na^+]_o$ (mmol/L)	140.0
$[K^+]_i$ (mmol/L)	136.89149
$[K^+]_o$ (mmol/L)	4.5
$[Ca^{2+}]_i$ (mmol/L)	0.000079
$[Ca^{2+}]_o$ (mmol/L)	1.8
$[ATP]_i$ (mmol/L)	6.8
$[ADP]_i$ ($\mu\text{mol/L}$)	15.0
Longitud de la célula (μm)	100
Radio de la célula (μm)	11

3.3. Modelización de isquemia regional fase 1B

En la presente Tesis Doctoral la modelización de las condiciones de isquemia fase 1B tomó como referencia la propuesta hecha por Pollard y colaboradores en 2002 [Pollard et al., 2002]. El modelo de Pollard y colaboradores fue modificado en el presente trabajo: se le adicionó una zona de borde de 1 cm, las condiciones de isquemia 1B se pudieron fijar en un tipo específico de célula de la pared cardiaca y se utilizó una formulación diferente para la corriente $I_{K(ATP)}$. Para establecer las condiciones electrofisiológicas reportadas en trabajos experimentales en esta fase de isquemia, Pollard et al. modificaron diversos parámetros del modelo de Luo-Rudy fase II. La modificación de los parámetros utilizados para la modelización de isquemia 1B consideró los grados de hipoxia, hiperkalemia y acidosis reportados en el periodo de isquemia correspondientes a la fase 1B (entre 12 y 60 minutos del inicio de la obstrucción arterial coronaria. Los efectos de hipoxia, hiperkalemia y acidosis en isquemia 1B se describen de manera breve a continuación:

- Hipoxia. Durante isquemia 1B, el déficit de oxígeno influye para que la energía libre citosólica total sufra una caída con un comportamiento trifásico. La reducción en la energía libre afecta el proceso de hidrólisis del ATP, que libera mucha energía.
- Hiperkalemia. La elevación de la concentración de potasio extracelular en isquemia se presenta de manera trifásica. En los primeros minutos (0 - 5 min) la $[K^+]_o$ se acumula de manera rápida, después de esta fase, se tiene una segunda fase donde la $[K^+]_o$ tiene pocos cambios (fase de meseta, aproximadamente de 5 a 25 minutos). Finalmente se produce otra elevación en la $[K^+]_o$ en el intervalo de 25 a 60 minutos (tercera fase).
- Acidosis. En resultados experimentales, se ha registrado un descenso en el pH intracelular en el intervalo de 5 a 25 minutos.

En el esquema mostrado en la figura 3.4, se resume de manera esquemática las alteraciones debidas a hipoxia, acidosis e hiperkalemia en algunos de los componentes del modelo de Luo-Rudy utilizado para la modelización de isquemia 1B.

3.3.1. Cambios electrofisiológicos

Los cambios electrofisiológicos inducidos por isquemia en las células cardiacas se describen de manera breve en este apartado. Además, se contrastan los valores utilizados para los parámetros modificados del modelo Luo-Rudy para modelizar la fase 1B de isquemia con datos obtenidos de la literatura científica para episodios de isquemia regional.

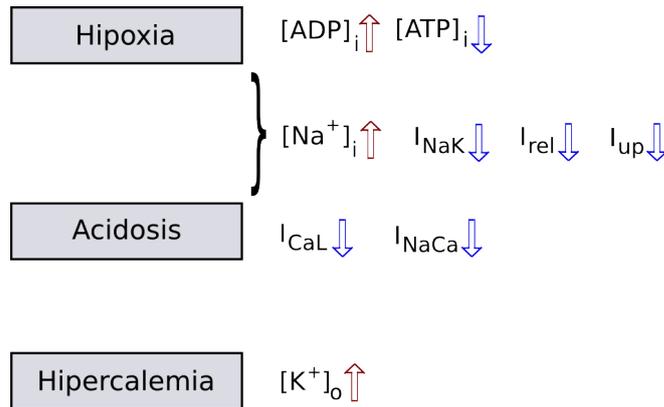


Figura 3.4 Cambios producidos por hipoxia, acidosis e hipercalemia en algunos parámetros del modelo de Luo-Rudy. La flecha hacia arriba indica incremento y la flecha hacia abajo reducción en el valor del parámetro.

Incremento de la impedancia del tejido cardiaco

La generación de arritmias de la fase 1B inducida por isquemia se ha relacionado con el incremento en la impedancia del tejido. Los cambios electrofisiológicos provocados por isquemia, modifican el acoplamiento eléctrico de las células del tejido cardiaco [Lerner et al., 2001]. La impedancia del tejido bajo condiciones de isquemia se incrementa de una manera trifásica. Se ha observado un incremento entre el 10 y 15% en la impedancia del tejido que se produce de forma inmediata, posterior a la interrupción del flujo de las arterias coronarias. Posteriormente se produce una fase de meseta donde la resistencia del tejido tiene un incremento menor. Entre los 10 y 15 minutos del inicio de isquemia, se produce un segundo incremento abrupto en la impedancia del tejido. Este segundo incremento es el que se ha relacionado con la incidencia de arritmias de la fase 1B [de Groot y Coronel, 2004]. El máximo incremento observado en la impedancia del tejido cardiaco ha sido del $75.5 \pm 22.5\%$ en la zona isquémica de corazones porcinos [de Groot, 2001], un incremento de aproximadamente 175% en corazones porcinos [Smith et al., 1995] y de aproximadamente el 100% también en corazones porcinos [Cinca et al., 1997]. El incremento en la impedancia del tejido bajo condiciones de isquemia 1B se modelizó ajustando la resistencia de los *gap junctions* de los miocitos en un rango que comprendió desde valores para tejido sano ($5 \Omega \cdot \text{cm}^2$) hasta una impedancia máxima de $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Aunque el rango es mucho mayor al observado en estudios experimentales, la influencia del incremento de la impedancia del tejido se produjo para incrementos del 0 al 140%. El incremento de la impedancia en un rango mayor fue para analizar de manera amplia el fenómeno y porque en otros estudios se han utilizado rangos similares. El parámetro utilizado en los modelos 1D y 2D desarrollados para referirse a la impedancia de las células endocárdicas que se denominó R_{endo} . En tanto que las resistividades intracelular y extracelular de las células de endocardio se ajustaron a $0 \Omega \cdot \text{cm}$.

Concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$)

En episodios de isquemia regional se desarrolla acidosis intracelular provocando una salida acelerada de K^+ de las células cardiacas. La concentración extracelular de potasio se eleva de manera trifásica a medida que evoluciona el evento isquémico como se ha detallado en el Capítulo de Introducción. La primera fase se presenta en los primeros 5 minutos de isquemia y se caracteriza por una acumulación de potasio. En la segunda fase, la $[K^+]_o$ se mantiene casi estable y ocurre en el intervalo de 15 a 25 minutos del inicio de isquemia. Finalmente, en la tercera fase nuevamente la $[K^+]_o$ tiende a elevarse. De acuerdo a datos experimentales, el incremento en la concentración extracelular de potasio en isquemia es diferente en las distintas especies animales. Whalley et al. obtuvieron una $[K^+]_o$ de aproximadamente 14 mmol/L a los treinta minutos de isquemia [Whalley et al., 1995]. En el presente estudio la $[K^+]_o$ se varió en un rango de 9 a 12 mmol/L en el modelo 1D y de 9 a 14.5 mmol/L en el modelo 2D, para condiciones de isquemia 1B.

Concentración intracelular de sodio ($[Na^+]_i$)

La acidosis e hipoxia modifican la concentración intracelular de sodio. El Banani y colaboradores [El Banani et al., 2000] registraron un incremento progresivo en la $[Na^+]_i$ bajo condiciones de isquemia, a los 30 minutos esta concentración se había elevado un 104%. En corazones aislados de rata, ten Hove y colaboradores [ten Hove et al., 2003] registraron un incremento en la concentración intracelular de sodio del $193 \pm 26\%$ a los treinta minutos de isquemia. Xiao y Allen midieron un incremento aproximado de 46% (3.2 ± 0.9 mmol/L) en la $[Na^+]_i$ con respecto al valor de control a los 30 minutos de isquemia [Xiao y Allen, 1999]. De acuerdo a la literatura científica, la concentración intracelular de sodio durante episodios isquémicos tiende a elevarse en diferente proporción, desde un 46% hasta un 193%. En el estudio de las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia, el valor utilizado para la $[Na^+]_i$ en condiciones normales (10 mmol/L) se incrementó un 50% bajo condiciones de isquemia 1B.

Concentración intracelular de adenosín tri-fosfato ($[ATP]_i$)

Los procesos celulares tienen como fuente de energía a los fosfatos de alta energía [fosfocreatina y adenosín tri-fosfato]. La concentración intracelular de ATP se reduce durante episodios de isquemia regional. El Banani et al. utilizaron un modelo experimental de 30 minutos de isquemia total global y observaron que la $[ATP]_i$ se reducía aproximadamente al 40% del valor de control [El Banani et al., 2000]. Ten Hove et al. registraron una disminución en la $[ATP]_i$ bajo condiciones de isquemia de aproximadamente un 41% a los 10 minutos de isquemia total global [ten Hove et al., 2005]. En el modelo desarrollado en el presente trabajo para isquemia 1B, la $[ATP]_i$ se redujo un 44% del valor establecido para condiciones normales considerando como base los datos experimentales reportados, de 6.8 mmol/L se ajustó a 3.8 mmol/L.

Concentración intracelular de adenosín di-fosfato ($[ADP]_i$)

Durante los primeros minutos de isquemia la concentración intracelular de ATP permanece relativamente constante, en tanto que la concentración intracelular de ADP se incrementa [Zima et al., 2006]. Bethell y colaboradores estimaron la razón de $[ADP]_i/[ATP]_i \times 10^3$ y observaron que dicha razón cambiaba de 10.4 ± 2.5 a 41 ± 9 a los 30 minutos de isquemia en corazones de hurones [Bethell et al., 1998]. Askenasy y Navon observaron que el valor máximo de la concentración intracelular de adenosín di-fosfato ($[ADP]_i$) variaba entre 165 y 146 μM en episodios de isquemia-reperfusión [Askenasy y Navon, 1997]. En el modelo utilizado para las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia, la $[ADP]_i$ se fijó en 110 μM .

En el modelo de isquemia 1B, se utilizó la formulación de la corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$) de Ferrero et al. de 1996 [Ferrero et al., 1996]. Los canales K_{ATP} tienen la propiedad de rectificación, debido al bloqueo dependiente de potencial provocado por iones de sodio (Na^+) y magnesio (Mg^{2+}). Además la fracción de canales abiertos f_{ATP} depende de las concentraciones intracelulares de ATP y ADP ($[ATP]_i$ y $[ADP]_i$). Para simular isquemia 1B, la fracción de canales abiertos f_{ATP} fue aproximadamente de un 0.8% para concentraciones de $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$ de 3.8 mmol/L y de 110 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente. En la figura 3.5 se muestra la dependencia de la fracción de canales abiertos f_{ATP} en función de las concentraciones intracelulares de ATP y ADP.

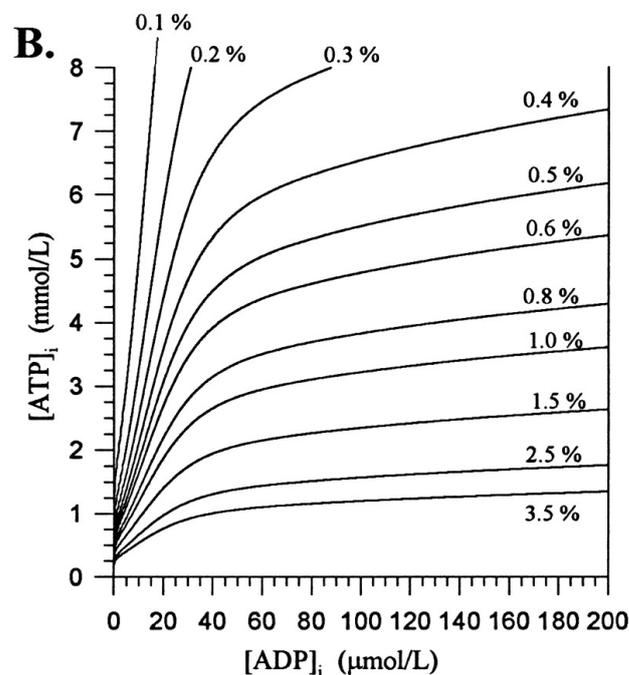


Figura 3.5 Fracción de canales abiertos f_{ATP} , en función de $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$ ([Ferrero et al., 1996], panel B figura 1).

Intercambiador sodio-calcio (parámetro $C_{1,NCX}$)

La corriente del intercambiador sodio-calcio (NCX) es inhibida al producirse acidosis. Doering y Lederer estudiaron el efecto de la acidosis en la corriente del intercambiador sodio-calcio [Doering y Lederer, 1993], registrando una reducción del 60 % en el valor pico de la corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} . Shigematsu y Arita registraron la corriente del intercambiador sodio-calcio en miocitos aislados. Bajo condiciones de anoxia la corriente del NCX se redujo un 52 % [Shigematsu y Arita, 1999]. En miocitos ventriculares, Wang y colaboradores observaron que bajo condiciones de isquemia, la corriente del NCX era inhibida aproximadamente un 53 % [Wang et al., 2007]. Bajo condiciones extremas de acidez ($pH_o = 4$), Egger y Neggli registraron una reducción superior al 90 % en la corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} [Egger y Niggli, 2000]. Para considerar la inhibición del intercambiador Na^+/Ca^{2+} en isquemia 1B, se redujo el valor utilizado para condiciones normales fisiológicas para el parámetro $C_{1,NCX}$ un 35 %.

Bomba sodio-potasio (parámetro $I_{NaK,bar}$)

La acidosis e hipoxia afectan a la corriente de la bomba sodio-potasio. En un estudio realizado con preparaciones aisladas de corazones de ratas, Mitani y Shattock sugirieron que los cambios en la actividad de la bomba sodio-potasio podrían contribuir a la acumulación de potasio extracelular durante isquemia [Mitani y Shattock, 1992]. Utilizando miocitos ventriculares expuestos a inhibición metabólica, Ikenouchi y colaboradores registraron una reducción del 54 % en la densidad de la bomba sodio-potasio [Ikenouchi et al., 1993]. Pollard y colaboradores utilizaron una reducción del 70 % en la operación normal de la bomba sodio-potasio [Pollard et al., 2002]. En el modelo de isquemia 1B, se consideró la inhibición de la bomba sodio-potasio reduciendo un 80 % el valor del parámetro $I_{NaK,bar}$ considerado para condiciones normales.

Corriente de calcio tipo L (parámetro $P_{Ca,L}$)

La acidosis inhibe la corriente de calcio tipo L. Cordeiro y colaboradores observaron una disminución en la corriente de calcio (I_{Ca}) del 51 % en miocitos ventriculares aislados bajo condiciones de isquemia [Cordeiro et al., 1994]. Otros factores que podrían influir en la reducción de la corriente de calcio tipo L durante isquemia son el incremento en la concentración extracelular de potasio y la inhibición metabólica de ATP [Coetzee, 1988]. En la modelización de las condiciones de isquemia 1B, la inhibición de I_{CaL} provocada por acidosis fue considerada reduciendo el valor del parámetro $P_{Ca,L}$ un 50 %.

En la tabla 3.3 se muestra un resumen de los parámetros utilizados para la modelización de isquemia regional 1B en tejido ventricular compuesto por células de endocardio.

Tabla 3.3: Parámetros modificados en el modelo de Luo-Rudy para isquemia 1B.

Parámetro	Condiciones normales	Isquemia 1B
R_{endo} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	5	5 - 40
$[\text{K}^+]_o$ (mmol/L)	5.4	9 - 12
$[\text{Na}^+]_i$ (mmol/L)	10	15
$[\text{ATP}]_i$ (mmol/L)	6.8	3.8
$[\text{ADP}]_i$ ($\mu\text{mol/L}$)	15	110
$C_{1,NCX}$ ($\mu\text{A}/\mu\text{F}$)	0.00025	0.0001625
$G_{Ca,b}$ (mS/ μF)	0.003016	0.00411
$G_{rel,CICR}$ (ms^{-1})	150	7.5
$G_{rel,ov}$ (ms^{-1})	4	2.6
$I_{NaK,bar}$ ($\mu\text{A}/\mu\text{F}$)	2.25	0.45
$I_{up,bar}$ (mmol/L $\cdot\text{ms}$)	0.00875	0.0045
$P_{Ca,L}$ (cm/s)	5.4E-4	2.7E-4
$P_{ns,Ca}$ (cm/s)	1.75E-7	2.98E-7

3.3.2. Zona de borde

En el modelo implementado por Pollard et al. [Pollard et al., 2002] no se consideró una zona de borde. Existen evidencias de una zona de borde que se localiza entre tejido sano y tejido isquémico, tanto en subendocardio [Wilensky et al., 1986] como en subepicardio [Yao et al., 2003]. La zona de borde presenta una distribución no homogénea de propiedades electrofisiológicas y cambios anatómicos y bioquímicos [Picard et al., 1999]. En el modelo de isquemia 1B utilizado en el presente trabajo, se incluyó una zona de borde de 1 cm de longitud (100 células). En la zona de borde los parámetros utilizados en la modelización de isquemia 1B tuvieron una variación espacial lineal con una longitud de 1 mm para la zona de borde hipóxica, de 5 mm para la zona de borde acidótica y de 1 cm para la zona de borde hiperkalémica basándose en la información aportada por la literatura científica [Coronel et al., 1988; Coronel et al., 1995]. En base a lo anteriormente señalado, la zona de borde se estableció de acuerdo a las consideraciones que a continuación se mencionan.

Impedancia del tejido ventricular

El cambio de la impedancia del tejido ventricular en la zona de borde, se modelizó con una variación espacial gradual desde la zona isquémica hasta la zona normal [Bernus et al., 2005]. En el modelo desarrollado, los cambios en la impedancia del tejido en la zona de borde se realizaron modificando la resistencia intercalar. Para condiciones de tejido isquémico la resistencia intercalar se ajustó en un rango de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, la resistencia se fue reduciendo de manera lineal en la zona de borde hasta alcanzar los 5 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, que es el valor utilizado para modelizar tejido sano.

Concentraciones intracelulares de ATP y ADP

La variación de las concentraciones intracelulares de ATP y ADP presenta un cambio lineal en el primer milímetro (10 células) de la zona de borde [Walfridsson et al., 1985]. Debido a esto, en el modelo de isquemia 1B, los valores iniciales fueron 6.8 mmol/L y 15 $\mu\text{mol/L}$ para $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$ respectivamente. En el caso de la $[ATP]_i$, ésta fue reduciéndose de manera lineal en 10 células hasta 3.8 mmol/L y se mantuvo constante en este valor en las 90 células siguientes (9 milímetros) de la zona de borde. Con respecto a la $[ADP]_i$, el valor inicial de 15 $\mu\text{mol/L}$ fue incrementándose linealmente en las primeras 10 células de la zona de borde hasta alcanzar 110 $\mu\text{mol/L}$, en las 90 células restantes la $[ADP]_i$ se mantuvo constante al valor utilizado para modelizar isquemia 1B (ver figura 3.6).

Concentraciones intracelular de sodio ($[Na^+]_i$) y extracelular de potasio ($[K^+]_o$)

Para estas dos concentraciones iónicas, se consideró que presentan una variación lineal en las 100 células de la zona de borde [Bernus et al., 2005]. Ambas concentraciones parten del valor establecido para condiciones normales fisiológicas, el cual se va incrementando hasta alcanzar el valor considerado para modelizar isquemia 1B, de 15 mmol/L para la $[Na^+]_i$ y de 9-12 mmol/L en el modelo 1D y de 9-14.5 mmol/L en el modelo 2D para la $[K^+]_o$.

Bomba y *release* de calcio del retículo sarcoplásmico

Hipoxia y acidosis producen una inhibición en la bomba y el *release* de calcio (I_{rel} e I_{up}) del retículo sarcoplásmico durante isquemia. Para el caso del *release* de calcio, la inhibición fue modelizada con una reducción en I_{rel} del 95% para el proceso de liberación de calcio inducida por calcio (CICR) y de un 35% para sobrecarga del buffer de calcio *calsecuestrina*. Para el caso de la bomba de calcio, el valor utilizado para condiciones normales de I_{up} fue reducido un 50%, siendo el valor inicial de la reducción lineal de 0.00875 mmol/L·ms y el valor final de 0.0045 mmol/L·ms. En la zona de borde de 1 cm, la bomba y el *release* de calcio se ajustaron para una variación lineal en todas las células endocárdicas, tal como se muestra en la figura 3.6.

En resumen, los parámetros modificados en el modelo de Luo-Rudy para modelizar las condiciones de isquemia 1B en la zona de borde (BZ) del modelo implementado se ajustaron con una variación lineal. La zona de borde permitió que los valores utilizados para modelizar isquemia 1B en la zona ventricular afectada (CIZ1B) retornaran gradualmente y no de manera abrupta a sus valores de condiciones electrofisiológicas normales establecidos en la zona normal (NZ) del modelo. En la figura 3.6 se muestra de manera gráfica como se variaron todos los parámetros mencionados en la zona de borde.

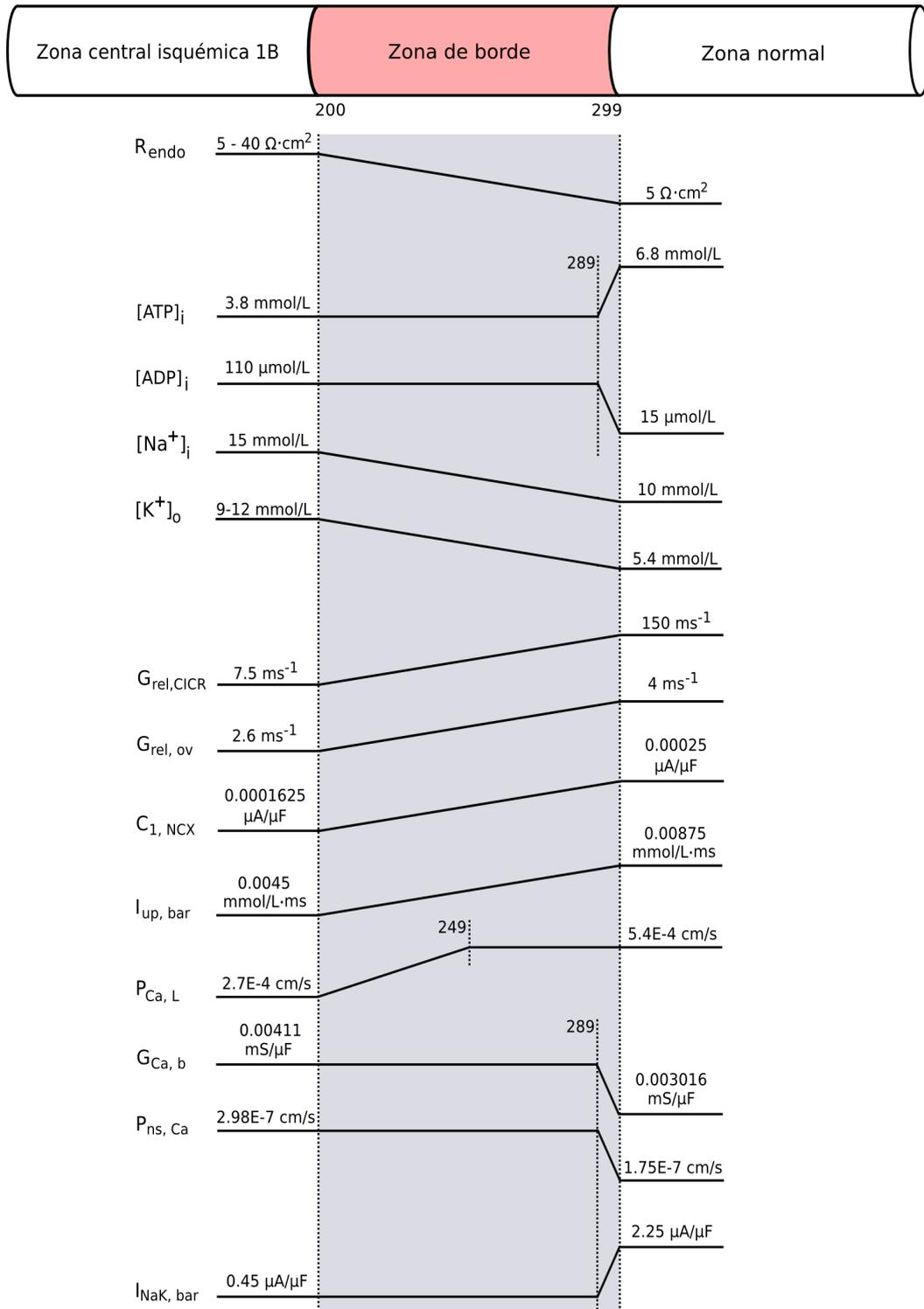


Figura 3.6 En la zona de borde del modelo implementado los parámetros modificados en el modelo de Luo-Rudy retornaron a valores de condiciones normales o de control con una variación espacial lineal.

Protocolo de estimulación

Los impulsos para la estimulación del modelo tenían una forma rectangular con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y una duración de 2 ms y fueron aplicados a la célula #0 del segmento normal (NS). Para alcanzar las condiciones de estado estacionario el modelo se estimulaba con un tren de impulsos (10 impulsos) con una separación entre impulsos de 1000 ms y con una duración de 10 s, como se muestra en la figura 3.8. Posteriormente se establecía el factor de incremento para la corriente I_{CaL} y de bloqueo para las corrientes I_{Ks} e I_{Kr} en el segmento anormal (células #100 a #199) y se aplicaba un undécimo estímulo para la generación de un potencial de acción que se ha considerado para el análisis del fenómeno de reflexión en fibras ventriculares.

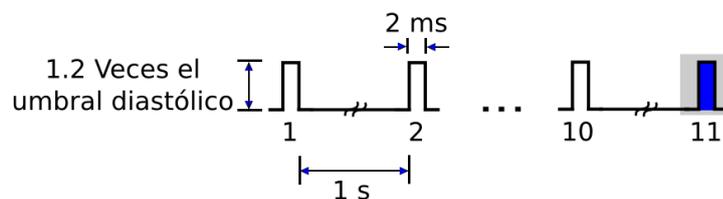


Figura 3.8 Protocolo de estimulación para el modelo unidimensional utilizado en el estudio de reflexión de la figura 3.7.

La ecuación diferencial parcial que describe la propagación de potencial de acción (AP) del modelo unidimensional fue resuelta utilizando una técnica de diferencias finitas en espacio y tiempo mediante el método implícito de Crank y Nicholson. El incremento temporal fue de $8 \mu s$ y el incremento espacial de $33 \mu m$.

3.4.1.2 Modelo de fibras ventriculares con isquemia regional 1B

En el presente trabajo se desarrolló un modelo unidimensional para el estudio de las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia en fibras ventriculares cardiacas. El modelo se muestra en la figura 3.9 y está compuesto de una fibra ventricular de 300 células de endocardio (3 cm) dividida en tres zonas, cada una de 100 células (1 cm):

- Zona central isquémica 1B (CIZ1B)
- Zona de borde (BZ)
- Zona normal (NZ)

Zona central isquémica 1B

Con respecto a la zona central isquémica fase 1B de la fibra, las 100 células que la conforman se ajustaron a las condiciones electrofisiológicas observadas para esta fase de arritmias, de acuerdo a los modificaciones en algunos parámetros del modelo de Luo-Rudy y que se muestran en la tabla 3.3. De los 13 parámetros

modificados, 11 se mantenían constantes. Los parámetros variables en las simulaciones realizadas fueron la resistencia intercalar (R_{endo}) con un rango de variación de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ y la concentración extracelular de potasio $[\text{K}^+]_o$ con un rango de variación de 9 a 12 mmol/L. Por otra parte, el valor utilizado para las resistencias intracelular y extracelular fue de 0 $\Omega \cdot \text{cm}$ y la forma de las células endocárdicas se consideró cilíndrica con una longitud de 100 μm y un radio de 11 μm .

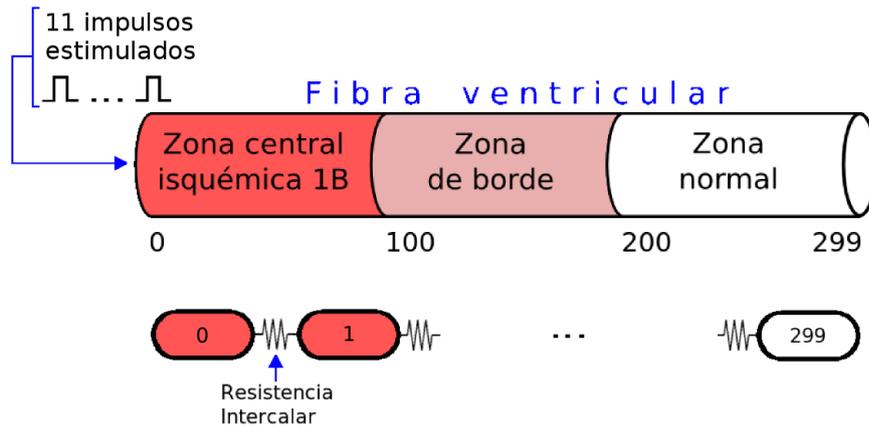


Figura 3.9 Modelo unidimensional para el estudio de isquemia regional fase 1B en fibras ventriculares.

Zona de borde

La longitud considerada para la zona de borde fue de 1 cm. Algunos de los parámetros modificados en el modelo de Luo-Rudy para isquemia fase 1B tuvieron una variación espacial lineal en toda la zona de borde, pero otros fueron variados para una longitud menor de acuerdo a la anchura de la zonas de borde provocadas por hipoxia, acidosis e hiperkalemia de 1 mm, 5 mm y 1 cm, respectivamente; en concordancia con estudios experimentales [Coronel et al., 1995; Coronel et al., 1988]. El parámetro $P_{Ca,L}$ de la corriente de calcio tipo L tuvo una variación lineal en una longitud de 5 mm, en tanto que $[\text{ATP}]_i$, $[\text{ADP}]_i$, $G_{Ca,b}$, $P_{ns,Ca}$, e $I_{NaK,bar}$ se establecieron con un gradiente lineal espacial en 1 mm de la zona de borde del modelo.

Zona de normal

La zona normal tenía una longitud de 1 cm (100 células). La resistencia intercalar se mantuvo constante en las células de la fibra correspondientes a esta zona y se consideró un valor de 5 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ para tejido normal. Las resistividades intracelular y extracelular de las células endocárdicas se fijaron a un valor de 0 $\Omega \cdot \text{cm}$.

Por otra parte, la ecuación diferencial parcial de la propagación de potencial de acción (AP) del modelo, fue resuelta utilizando una técnica de diferencias finitas en espacio y tiempo mediante el método implícito de Crank y Nicholson. El incremento en tiempo fue de 8 μs para las simulaciones hasta el décimo potencial de acción.

Para el undécimo potencial de acción, utilizado para el análisis, el incremento en tiempo se modificó a $4 \mu\text{s}$. En el caso del incremento espacial, este se mantuvo en $33 \mu\text{m}$ durante todo el tiempo de simulación.

Protocolo de estimulación

El modelo de isquemia 1B se estimuló con un tren de 11 impulsos, con una separación de 1500 ms, como se muestra en la figura 3.10. La amplitud de los impulsos es 1.2 veces el umbral diastólico y la estimulación se aplicó a la célula #0 de la zona central isquémica fase 1B. Además, el primer impulso de la estimulación se aplicó con un retardo de 100 ms y el undécimo potencial de acción generado se consideró para análisis.

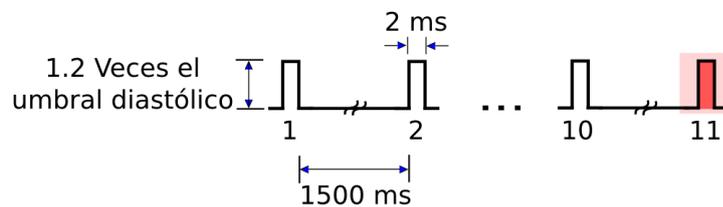
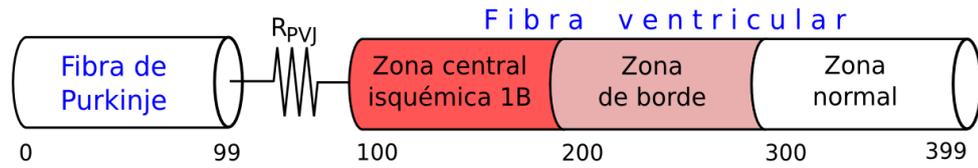


Figura 3.10 Protocolo de estimulación para el modelo unidimensional de isquemia fase 1B en fibras ventriculares de la figura 3.9.

3.4.1.3 Modelo Purkinje-ventrículo isquémico fase 1B

En la presente Tesis Doctoral, se implementó un modelo de fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares bajo condiciones de isquemia 1B, que se muestra en la figura 3.11. La fibra de Purkinje tenía una longitud de 1.5 cm (100 células) y se acoplaba a ventrículo a través de una resistencia de acoplamiento R_{PVJ} . La resistencia R_{PVJ} se utilizó para modelizar la unión Purkinje-ventrículo (**PVJ**), también llamada unión Purkinje-músculo ventricular (**PMJ**). El valor de la resistencia R_{PVJ} para condiciones normales se fijó en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ el cual provoca un retardo en la conducción de Purkinje a ventrículo de 2.21 ms, valor dentro del rango de 1 a 8 ms reportado en estudios experimentales [Tranum-Jensen et al., 1991; Veenstra et al., 1984]. En las simulaciones realizadas, la resistencia R_{PVJ} tuvo un rango de variación, desde el valor para condiciones normales, hasta $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

Las células de la fibra de Purkinje se consideraron cilíndricas con una longitud de $150 \mu\text{m}$ y un radio de $7.5 \mu\text{m}$. Los valores utilizados en células de Purkinje para la resistencia intercalar, la resistencia intracelular y la resistencia extracelular fueron de $1.75 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $200 \Omega \cdot \text{cm}$ y $0 \Omega \cdot \text{cm}$, respectivamente. La fibra ventricular acoplada a la fibra de Purkinje, estaba compuesta por 300 células de endocardio (3 cm), con una estructura de 3 zonas: zona central isquémica 1B, zona de borde y zona normal. Las condiciones para las tres zonas, fueron similares las descritas en el apartado 3.3.1.2.



- A) 1 Impulso estimulado
10 APs autogenerados
- B) 11 Impulsos estimulados

Figura 3.11 Modelo unidimensional desarrollado de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B.

Protocolo de estimulación

El protocolo de estimulación de la figura 3.12 se empleó para estimular al modelo 1D Purkinje-ventrículo de la figura 3.11 y consideró dos casos:

- Caso A. Se aplicó un estímulo a la célula #0 de Purkinje, con una amplitud 1.2 veces la amplitud diastólica y una duración de 2 ms, para obtener el primer potencial de acción. Posteriormente, el tiempo de simulación se ajustó para que las células de la fibra de Purkinje se autoestimularan y se produjeran diez potenciales de acción autoestimulados. Para el análisis se consideró el décimo potencial autogenerado.
- Caso B. Se utilizó un tren de 11 impulsos con amplitud y duración similares al impulso del caso A. El tren de impulsos se aplicó a la célula # 0 de Purkinje para conducción de Purkinje a ventrículo (P-V), y en la célula # 399 de la fibra ventricular para conducción de ventrículo a Purkinje (V-P). Para análisis, en ambas situaciones, se consideró al undécimo potencial de acción generado.

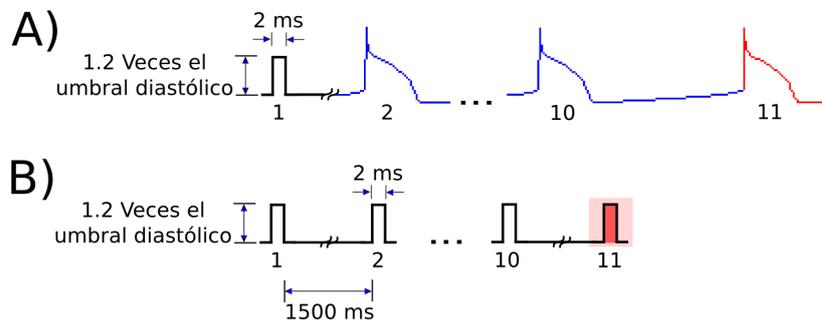


Figura 3.12 Protocolos de estimulación para el modelo unidimensional de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B de la figura 3.11.

La ecuación diferencial parcial de la propagación de potencial de acción (AP) de este modelo, fue resuelta de manera similar que en los modelos anteriores. El

incremento en tiempo fue de $8 \mu\text{s}$ para las simulaciones hasta el décimo potencial de acción y de $4 \mu\text{s}$ para el último AP. El incremento espacial se mantuvo en $33 \mu\text{m}$ durante las simulaciones. El análisis se llevó a cabo en el undécimo potencial de acción generado, y en el décimo AP autogenerado.

3.4.2. Modelo en Anillo

En el presente trabajo, se desarrolló un modelo con una estructura en anillo, donde una fibra de Purkinje se acopló a una fibra ventricular a través de dos uniones Purkinje-ventrículo (*PVJs*). La fibra de Purkinje estaba compuesta por 600 células (9 cm) y la fibra ventricular por 500 células (5 cm), como se muestra en la figura 3.13.

La fibra de Purkinje se dividió en dos secciones. En la primera sección de la fibra, las células se etiquetaron de la #0 a la #199, donde la célula #199 se acopló mediante una resistencia Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1}) a la célula #200 de la fibra ventricular (primera unión Purkinje-ventrículo, *PVJ1*). La segunda sección comenzó en la célula #700 y finalizó en la célula #1099. Después de la célula #1099 continuó la célula #0. La célula #700 también fue conectada a la fibra ventricular (célula # 699) con una resistencia Purkinje-ventrículo (R_{PVJ2}), formando así la segunda unión Purkinje-ventrículo (*PVJ2*).

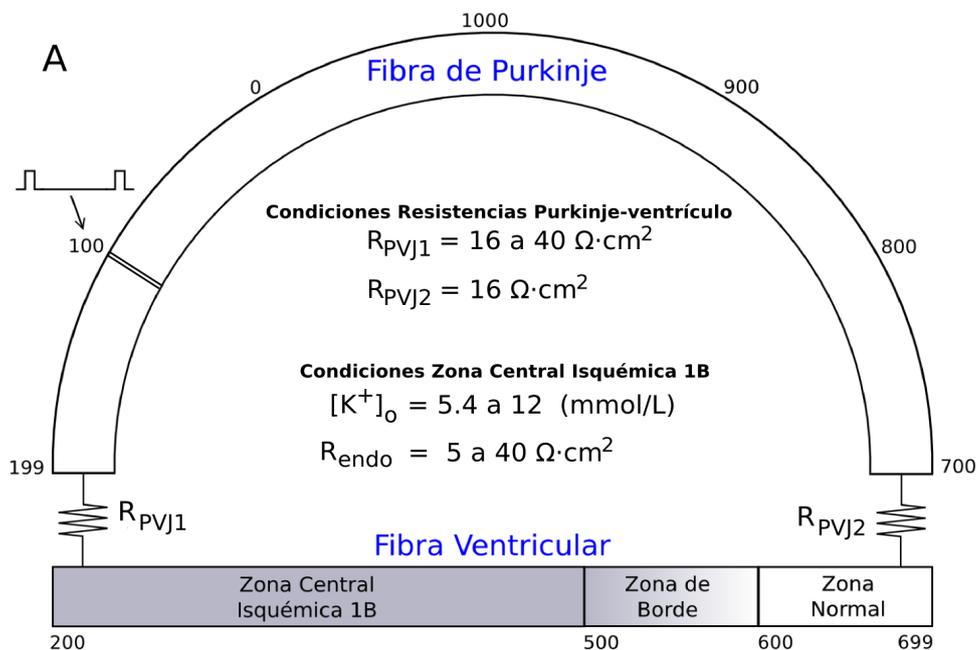


Figura 3.13 Modelo con una estructura en anillo de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B mediante dos resistencias de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1} y R_{PVJ2}).

La fibra ventricular compuesta por células endocárdicas fue dividida en tres zonas, una zona central isquémica 1B de 300 células (3 cm), una zona de borde de 100 células (1 cm) y una zona normal de 100 células (1 cm). Las condiciones de las tres zonas se fijaron como se describió en el apartado 3.3.1.2.

Protocolo de estimulación

El protocolo de estimulación para el modelo con una estructura en anillo (figura 3.14) consistió de dos casos:

- Caso A. El tiempo de simulación se ajustó para que las células de la fibra de Purkinje se autoestimularan y se autogeneraran dos potenciales de acción.
- Caso B. El modelo se estimuló con dos impulsos aplicados a la célula # 100 de Purkinje con amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y una duración de 2 ms.

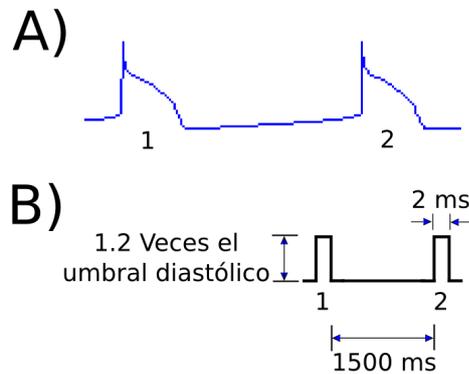


Figura 3.14 Protocolo de estimulación para la estructura en anillo Purkinje-ventrículo de la figura 3.13.

La solución de la ecuación diferencial parcial de la propagación de potencial de acción fue resuelta de manera similar que en los modelos anteriores, con un incremento en tiempo de $8 \mu\text{s}$ y un incremento espacial de $33 \mu\text{m}$.

3.4.3. Modelo bidimensional implementado para isquemia regional 1B

El modelo bidimensional de fibras de Purkinje acopladas a ventrículo isquémico 1B se implementó con dos versiones. La estructura de la versión 1 que se muestra en la figura 3.15 fue la siguiente: de 5×452 nodos para las células para Purkinje y de 150×175 nodos para las células para ventrículo isquémico 1B. La segunda versión se implementó con dimensiones mayores (ver figura 3.16) y su estructura fue: de 2×664 nodos para las células para Purkinje y de 250×275 nodos para las células para ventrículo isquémico 1B. La versión 1 del modelo bidimensional se utilizó para validar y caracterizar las condiciones de isquemia 1B. También

se empleó para validar la conducción P-V y V-P. Debido al costo computacional del modelo 2D, la mayor parte de simulaciones utilizaron la versión 1. La versión dos tiene dimensiones mayores y se utilizó para el estudio de reentradas. Los nodos del modelo bidimensional tenían una forma cuadrada con $100 \mu\text{m}$ por lado y cada nodo se acoplaba de manera longitudinal y transversal con los nodos vecinos. La resistencia longitudinal se fijó en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para una velocidad longitudinal de 0.45 m/s y una resistencia transversal de $2 \text{ M}\Omega$ para una velocidad transversal de 0.11 m/s .

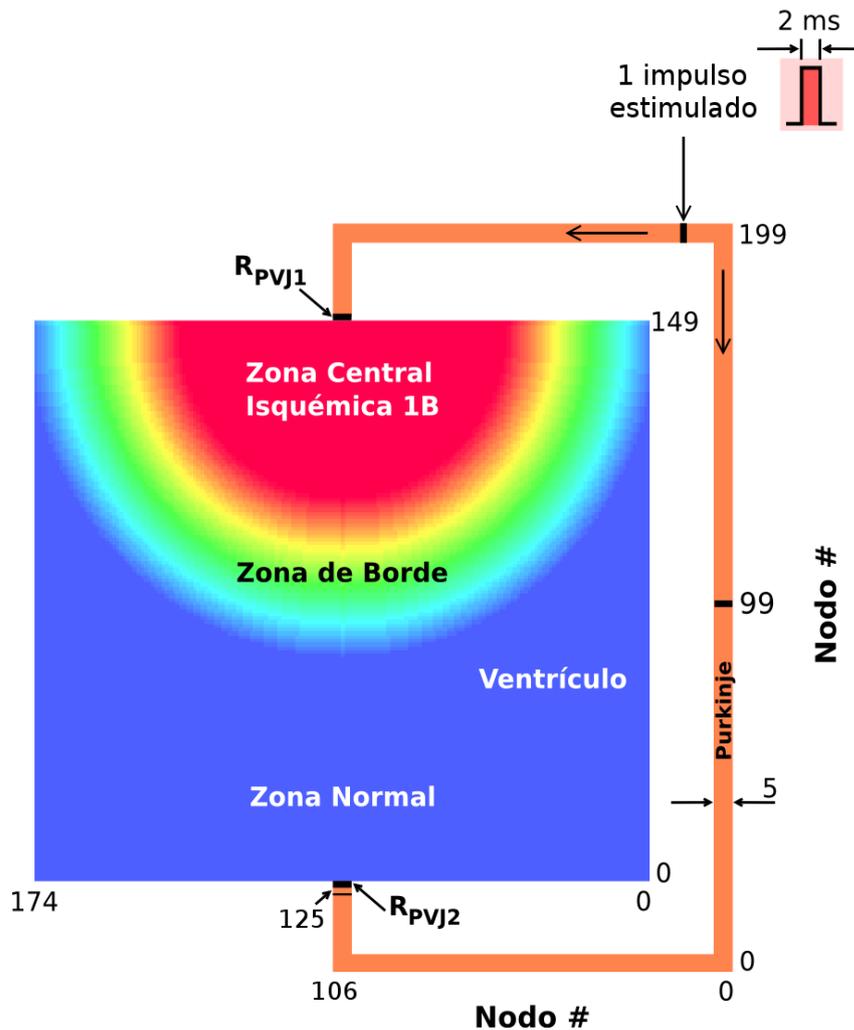


Figura 3.15 Modelo bidimensional para fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares a través de dos uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). El modelo consiste de una estructura de 5×452 nodos para Purkinje y de 175×150 nodos para ventrículo.

En la versión 1 del modelo bidimensional el área de tejido ventricular consta de tres zonas. Una zona central bajo condiciones de isquemia 1B con una área semicircular y con un radio de 45 nodos. Una zona de borde con un gradiente lineal y con una área en forma de semianillo con un radio interior de 46 nodos y

un radio exterior de 90 nodos. En la zona de borde los parámetros modificados del modelo de Luo-Rudy para isquemia 1B, se ajustaron a los valores de la tabla 3.3. Las nodos restantes del modelo bidimensional formaban la zona normal del tejido cardiaco (figura 3.15). La versión 2 del modelo utilizó una estructura en simianillo con un radio de 100 nodos para la zona central isquémica 1B y una estructura en semianillo para la zona de borde con un radio interior de 126 nodos y un radio exterior de 226 nodos (figura 3.16).

Las fibras de Purkinje se acoplaron aproximadamente a la mitad del tejido ventricular formando dos uniones Purkinje-ventrículo. La resistencia de Purkinje-ventrículo conecta a las fibras de Purkinje con tejido ventricular bajo isquemia 1B. La otra unión Purkinje-ventrículo se utilizó para el acoplamiento de las fibras de Purkinje a la zona normal ventricular.

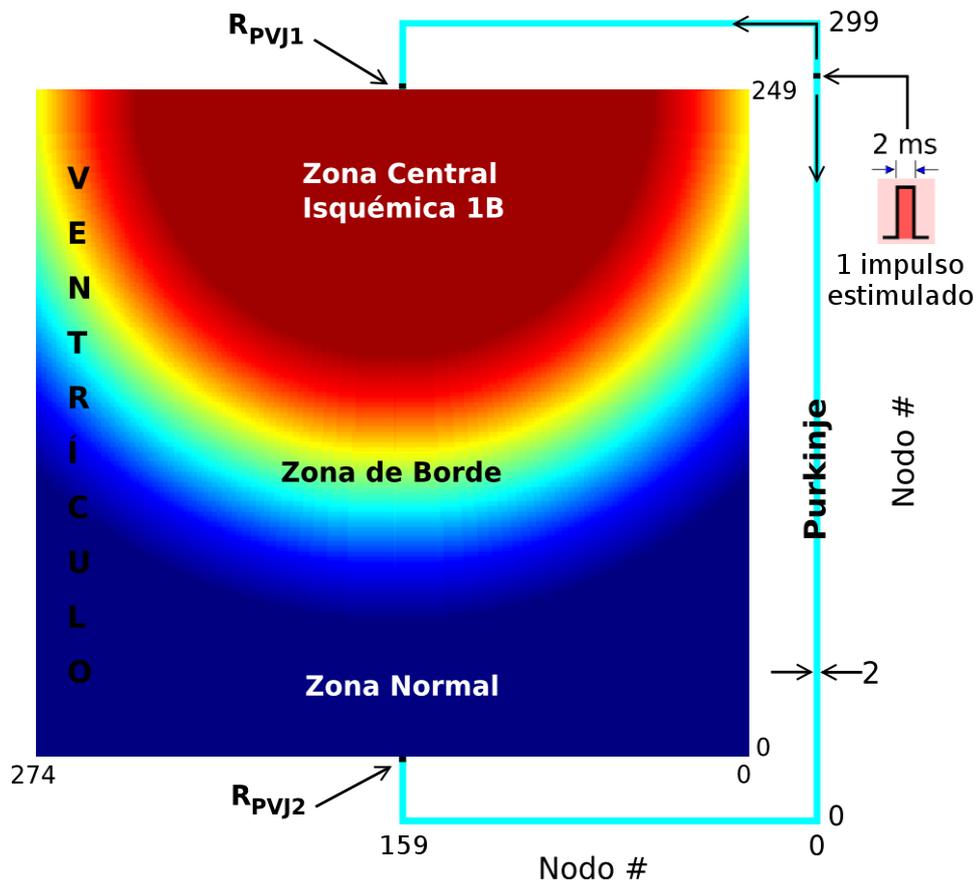


Figura 3.16 Modelo bidimensional para fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares a través de dos uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). El modelo consiste de una estructura de 2×664 nodos para Purkinje y de 275×250 nodos para ventrículo.

Protocolo de estimulación

El protocolo de estimulación de la figura 3.17 se utilizó para los modelos bidimensionales de las figuras 3.15 y 3.16 y consideró los siguientes casos:

- Caso A. El tiempo de simulación se ajustó para que las células de las fibras de Purkinje se autoestimularan y se obtuvieran dos potenciales de acción autogenerados.
- Caso B. El modelo se estimuló con dos impulsos aplicados a la células de la fila # 100 y de la columna # 0 a la #19 de Purkinje, con amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y una duración de 2 ms. La separación entre los impulsos fue de 800 ms.

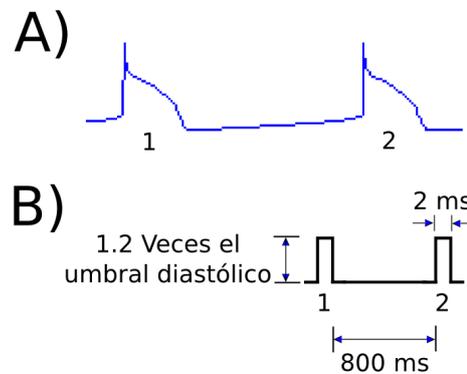


Figura 3.17 Protocolos de estimulación para los modelos bidimensionales de fibras de Purkinje acopladas a tejido ventricular mostrados en las figuras 3.15 y 3.16.

3.5. Parámetros de interés

3.5.1. Velocidad de conducción (CV)

Para calcular la velocidad de conducción se consideraron las células centrales de las fibras cardiacas. Por ejemplo, para calcular la velocidad de conducción en el segmento normal del modelo de la figura 3.12, se tomó en cuenta la subida de potencial (*upstroke*) de potencial de acción (AP) de las células # 49 y # 59 (10 células). Se derivaron los potenciales de acción de las células seleccionadas y se determinó el tiempo para el máximo potencial de la derivada. Posteriormente se aplicó la formula:

$$CV = \frac{(10)(100\mu m)}{t}, \quad (3.10)$$

donde el numerador de la ecuación corresponde al producto de 10 células por la longitud de una célula y t es la diferencia de tiempo entre subidas de potencial (*upstrokes*).

3.5.2. Duración del potencial de acción (APD)

La duración del potencial de acción se calcula tomando en cuenta el inicio de la despolarización hasta el 90% de la repolarización, lo que se denomina APD_{90} . Para calcular el tiempo de inicio de la despolarización (t_{des}) se deriva el potencial de acción y se registra el tiempo para el valor máximo de la derivada (valor de t_{des}). Para estimar cuando se alcanza el 90% de la repolarización, se obtiene el valor máximo del potencial de acción, y cuando éste es menor al 90% se registra el valor para el tiempo t_{rep} . Entonces, la duración del potencial de acción es:

$$APD_{90} = t_{rep} - t_{des} \quad (3.11)$$

3.5.3. Factor de seguridad (SF)

Para el cálculo del factor de seguridad el tiempo de simulación se fijó en 600 ms y la ecuación diferencial parcial de la propagación de potencial de acción fue resuelta con un incremento en tiempo de 4 μ s. La ecuación utilizada para calcular el factor de seguridad es

$$SF = \frac{\int_A I_c \cdot dt + \int_A I_{out} \cdot dt}{\int_A I_{in} \cdot dt}, \quad (3.12)$$

donde los límites inferior y superior para el intervalo A son $t_{1\%}$ y t_{Vmax} [Romero et al., 2005].

El límite de integración t_{Vmax} corresponde al tiempo en que se presenta el valor máximo del potencial de membrana. El límite inferior de integración ($t_{1\%}$) corresponde al instante en el cual la derivada del potencial de membrana alcanza el 1% de su valor máximo.

3.5.4. Modelo de propagación unidimensional y bidimensional

El comportamiento eléctrico de las células cardiacas está relacionado con su morfología y a las propiedades de su membrana celular. Podría considerarse que la propagación de los impulsos eléctricos se lleva a cabo por una red de células acopladas eléctricamente [Joyner et al., 1978]. Los impulsos eléctricos en tejido cardiaco se propagan mediante corrientes en circuito locales. Los circuitos locales se pueden considerar lazos cerrados que involucran a 4 elementos:

1. Los canales iónicos de la membrana celular que transportan la corriente de excitación de entrada,
2. El citoplasma y los *gap junctions* que representan a la resistividad intracelular ($R_i = R_c + R_j$),

3. La capacitancia de la membrana que permite el desplazamiento de la corriente de salida y
4. El medio extracelular que actúa como una resistividad extracelular (R_o).

Los cuatro elementos anteriores determinan la velocidad de propagación de los potenciales de acción [Henriquez et al., 2001]. Los *gap junctions* funcionan como canales de comunicación intercelular, permeables a iones y metabolitos, y son necesarios para la propagación normal de los potenciales de acción. Los *gap junctions* están compuestos por la unión de 2 hemicanales que reciben el nombre de conexones y cada conexón (*connexon*) está compuesto de 6 unidades proteínicas llamadas conexinas (*connexins*). En las células cardiacas las conexinas asociadas a la actividad eléctrica son la conexina 43, conexina 40 y conexina 45. El tipo de conexina, su distribución, su densidad y su estructura influyen en la magnitud del acoplamiento entre las células cardiacas [Cascio et al., 2005].

En la figura 3.18 se muestra un arreglo lineal de células cardiacas al cual se le aplica un impulso de corriente despolarizante en uno de sus extremos, lo que genera un potencial de acción. Un gradiente de potencial se crea entre la célula que generó el AP (célula #1) y las células vecinas, de modo que una corriente eléctrica fluye hacia esas células. La célula #1 se convierte una fuente de carga eléctrica (*source*) para las células cercanas que se comportan como sumidero (*sink*). Estas células “receptoras” son despolarizadas debido a la llegada de cargas positivas. Para las células más alejadas de la fuente, el potencial electrotonico es subumbral y su amplitud se reduce exponencialmente con la distancia [Jalife et al., 2009].

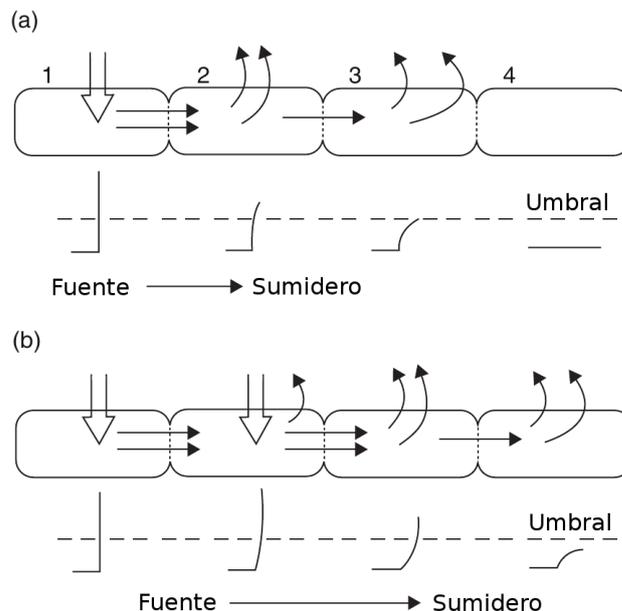


Figura 3.18 Propagación de un potencial de acción en un arreglo lineal de células cardiacas. (a) La fuente es la célula #1. (b) La fuente involucra a la célula #2 ([Jalife et al., 2009], figura 4.11 con modificaciones).

En el caso de la célula #2 del arreglo lineal, la fuente corriente provoca una despolarización suficiente para superar el umbral de potencial, de modo que la iniciación del potencial de acción en la célula #2 genera un nuevo flujo de corriente hacia las células vecinas (ver panel (b) de la figura 3.18). La célula #2 se convierte ahora en fuente de corriente para las células vecinas. Este proceso se repite a medida que el potencial de acción se propaga a lo largo de la fibra. En el Apéndice C del presente trabajo se documentan algunos aspectos relevantes de la propagación del potencial de acción en estructuras unidimensionales y bidimensionales.

3.6. Implementación informática

3.6.1. Modelos unidimensionales

Las simulaciones realizadas con los distintos modelos unidimensionales implementados en el presente trabajo, utilizaron el simulador **LRSIM** desarrollado por el Grupo BioElectrónica (GBio-e) del Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH) de la Universidad Politécnica de Valencia. El simulador LRSIM fue modificado para la modelización de los tres tipos de células de la pared cardiaca en el estudio de reflexión cardiaca. Además, el simulador LRSIM también se modificó para la modelización de las condiciones de isquemia regional fase 1B.

Las simulaciones se ejecutaron en dos ordenadores, el primero contaba con un procesador de doble núcleo Athlon AM2 X2 4800 con una velocidad de reloj de 2.4 GHz y 4 GB de memoria RAM. El segundo ordenador tenía un procesador i7-720QM con una velocidad de reloj de 1.6 GHz y 8 GB de memoria RAM. El simulador LRSIM se recompiló en el sistema operativo GNU/Linux, en particular, en la distribución Ubuntu 6.06. Posteriormente el simulador se recompiló en las distribuciones Debian Lenny (Debian GNU/Linux 5.0) y Debian Squeeze (Debian GNU/Linux 6.0).

3.6.2. Modelo bidimensional

Para las simulaciones con el modelo bidimensional de Purkinje-ventrículo isquémico 1B se utilizó el simulador **CAMAEC**, ejecutándose en el *cluster* Europa de 6 nodos con procesadores Intel Xeon a 2 GHz y memoria RAM de 1 GB. El sistema operativo utilizado en el *cluster* fue GNU/Linux, distribución Fedora Core 3. El sistema CAMAEC (Computación Avanzada en la Modelización de la Actividad Eléctrica Cardiaca) realiza simulaciones de la propagación del potencial de acción en tejidos cardiacos bidimensionales monodominio. El sistema utiliza computación de altas prestaciones basada en un paradigma de memoria distribuida sobre un *cluster* de PCs. En la figura 3.19 presenta un esquema de la arquitectura principal de

este sistema de simulación. El sistema CAMEAC fue desarrollado en colaboración con el Grupo de Redes y Computación de Altas Prestaciones (GRyCAP) de la Universidad Politécnica de Valencia [Moltó Martínez, 2007].

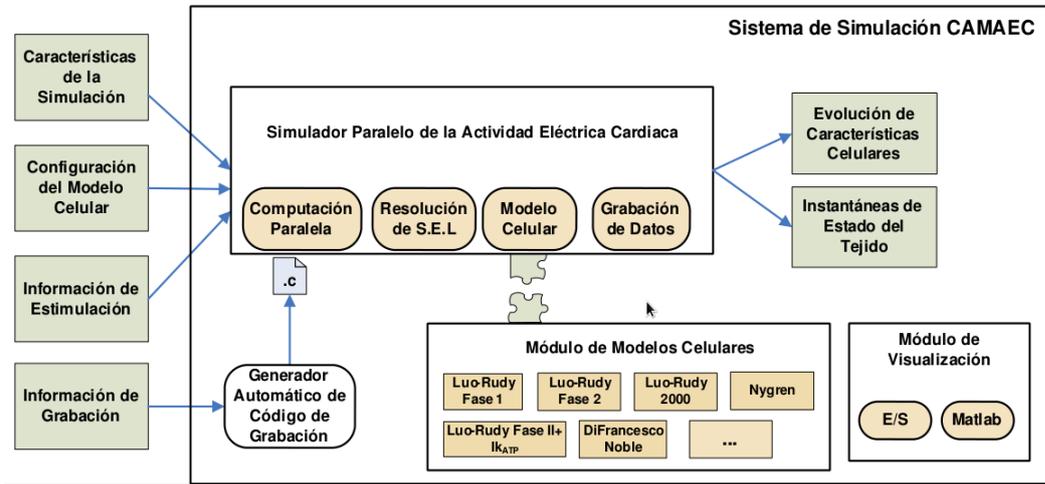


Figura 3.19 Esquema que muestra la arquitectura del sistema de simulación de cardiaca CAMEAC ([Moltó Martínez, 2007], figura 5-1).

Resultados

Los mecanismos que desencadenan la actividad ectópica generada por el fenómeno de la reflexión cardiaca y las arritmias ventriculares de la fase 1B inducidas por episodios de isquemia aún son poco claros y pueden ser analizados mediante modelización matemática y simulación por ordenador. Estas patologías presentan características arritmogénicas que están relacionadas con la generación anormal de impulsos y la propagación anormal de los mismos.

Con el modelo unidimensional de reflexión cardiaca desarrollado, se estudian las condiciones que favorecen la generación de posdespolarizaciones tempranas de fase 2 y su influencia en la inducción de latidos ectópicos reflejados. El modelo está compuesto por dos segmentos de fibra, segmento normal (NS) y segmento anormal (AS), acoplados por una resistencia de acoplamiento R. Para generar EADs de fase 2, en el segmento anormal de la fibra se bloquean las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} y se incrementa la corriente I_{CaL} . El acoplamiento entre los segmentos se ha modelizado mediante una resistencia (R) y representa una zona de fibra ventricular con excitabilidad reducida. En el presente capítulo se estudia la generación de EADs de fase 2 y de reflexión cardiaca, así como el efecto del acoplamiento entre los segmentos. Este tipo de reflexión en fibras ventriculares ha sido poco estudiado hasta ahora.

Con respecto al modelo de isquemia 1B implementado, la fibra ventricular modelizada se compone de tres partes: zona central isquémica 1B (CIZ1B), zona de borde (BZ) y zona normal (NZ). El modelo de isquemia 1B es una versión modificada del modelo desarrollado por Pollard y colaboradores en el año 2002 [Pollard et al., 2002]. El modelo se utiliza para analizar el efecto del desacoplamiento celular y la elevación en la concentración extracelular de potasio, observados en el intervalo de 15 a 45 minutos del inicio de isquemia, sobre la conducción del impulso eléctrico. Las características de la velocidad de conducción, la duración y amplitud del potencial de acción, y el potencial de reposo se han utilizado para validar el modelo contrastando los resultados de las simulaciones con datos experimentales. Adicionalmente, se ha calculado el factor de seguridad a lo largo de la fibra ventricular. Actualmente, existen pocos modelos desarrollados para el es-

tudio de esta fase de arritmias provocadas por isquemia 1B. Además, se estudian las características de la conducción de potenciales con el modelo de una fibra de Purkinje acoplada mediante una unión Purkinje-ventrículo a una fibra ventricular bajo condiciones normales. Mediante simulaciones, se calcula el retardo en la conducción que provoca la unión Purkinje-músculo ventricular y se compara con datos obtenidos de estudios experimentales para su validación.

Posteriormente, se analiza el efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre una fibra de Purkinje con el modelo desarrollado de Purkinje-ventrículo 1B unidimensional. Las simulaciones se han llevado a cabo con este modelo para caracterizar la conducción de Purkinje a ventrículo y de ventrículo a Purkinje. Se han analizado casos donde se produce bloqueo unidireccional y bidireccional en la conducción. Finalmente, con los modelos de Purkinje-ventrículo 1B unidimensional (1D) con estructura en anillo y Purkinje-ventrículo 1B bidimensional (2D) se analiza como el bloqueo unidireccional en la conducción y una trayectoria Purkinje-ventrículo-Purkinje lo suficientemente larga pueden generar reentradas.

4.1. Reflexión en tejido ventricular

El primer fenómeno arrítmico que se analiza es el de la reflexión cardiaca. Para estudiar las condiciones bajo las cuales se produce el fenómeno de reflexión inducido por EADs de fase 2 en fibras ventriculares cardiacas, se llevaron a cabo una serie de simulaciones utilizando un modelo unidimensional (1D) de un segmento de fibra ventricular bajo condiciones normales acoplado mediante una resistencia de acoplamiento R a otro segmento de fibra bajo condiciones que favorecen la generación de EADs (ver figura 4.1). En el modelo se ha considerado que las fibras ventriculares estaban compuestas por células de endocardio, posteriormente se modificaron las fibras sustituyendo las células endocárdicas por células M y finalmente se emplearon fibras formadas por células de epicardio. La influencia del acoplamiento entre los dos segmentos de fibra se estudió variando la resistencia de acoplamiento (R) en un rango de 5 a 30 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. En un caso particular, la resistencia de acoplamiento utilizada tuvo un rango de variación de 5 a 60 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ en una serie de 7 simulaciones y se hizo para determinar a qué valor de R ya no se producían latidos ectópicos reflejados. Para la generación de EADs de fase 2 se aplicaron diferentes condiciones mediante un factor de bloqueo para las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} y un factor de incremento para la corriente I_{CaL} . Para alcanzar el estado estacionario se aplicó a la célula #0 del segmento normal de la fibra un tren de 10 impulsos con un BCL de 1000 ms, una duración de 2 ms y una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico. Posteriormente, la fibra se estimuló con un undécimo pulso y es el que se contempló en el análisis del fenómeno de reflexión en tejido ventricular. El análisis se ha realizado considerando tanto la influencia de la resistencia de acoplamiento como de las corrientes iónicas que favorecen la generación de EADs de fase 2. Los

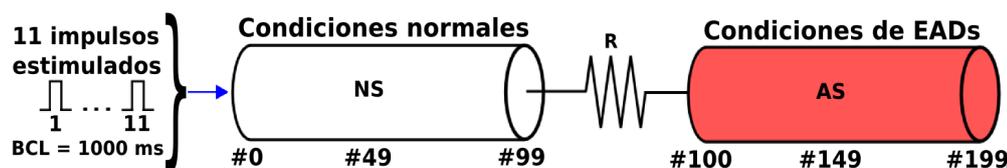


Figura 4.1 Modelo unidimensional (1D) implementado para el estudio de reflexión. El modelo consiste de dos segmentos de fibra, uno bajo condiciones normales (NS) y el otro bajo condiciones que favorecen la generación de EADs de fase 2 (AS). Los segmentos de fibra se acoplan mediante una resistencia de acoplamiento R con un rango de 5 a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Los segmentos de la fibra se componen de **células de endocardio, células M o células de epicardio**.

resultados obtenidos se presentan de forma separada para cada tipo de célula de la pared cardiaca con el objeto de analizar su influencia con mayor precisión.

4.1.1. Influencia de la corriente I_{Kr}

El análisis del fenómeno de reflexión tiene como primer objetivo estudiar la influencia de la componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr}). Para este fin se utiliza el factor de bloqueo de dicha corriente (FB I_{Kr}) en un rango de 0 a 1 (0 corresponde a bloqueo total de la corriente y 1 sin bloqueo) para las células del segmento anormal, de la célula #100 a la #199 de la fibra. El factor de bloqueo de la corriente I_{Ks} (FB I_{Ks}) y la resistencia de acoplamiento R se mantienen en condiciones fisiológicas normales (FB $I_{Ks} = 1$ y $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$) en tanto que el factor de incremento de la corriente I_{CaL} (FI I_{CaL}) se fija en 2 (1 representa 0% de incremento y 2 corresponde a 100% de incremento). La estrategia que se utiliza en el análisis es mantener dos parámetros en condiciones normales y dos parámetros que favorecen la generación de EADs de fase 2 en el segmento anormal (AS) de la fibra, para analizar su influencia de una manera más detallada con las simulaciones llevadas a cabo. Los resultados obtenidos se dividen de acuerdo al tipo de célula de la pared ventricular considerada en la composición de la fibra y se muestran a continuación.

Segmentos de fibra compuestos por células de endocardio

Los potenciales de acción obtenidos para una serie de simulaciones realizada con una fibra ventricular formada por células de endocardio se muestran en la figura 4.2. En dicha figura se observan los APs para las células #49, #99, #100 y #149 de la fibra, es decir para dos células del segmento normal y para dos células del segmento anormal. Las simulaciones señalan que se produce una prolongación en la duración del potencial de acción (APD) para un bloqueo de la corriente I_{Kr} del 0 al 100%. A mayor bloqueo de I_{Kr} , mayor APD. Cuando no se bloquea la corriente

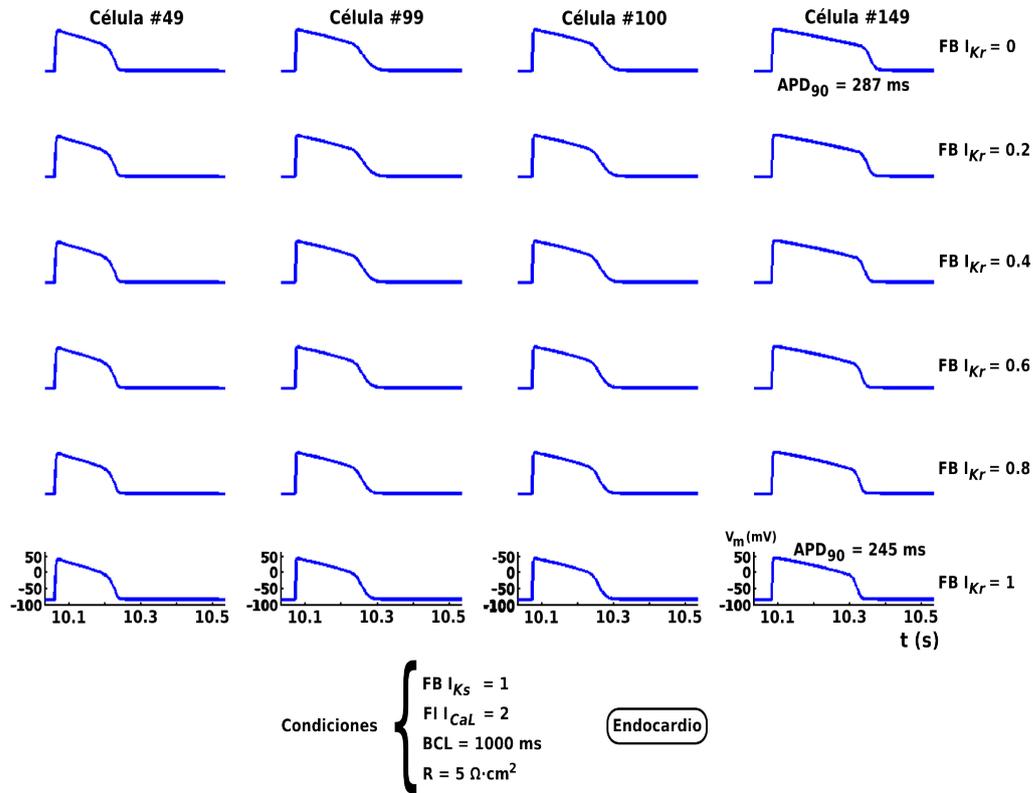


Figura 4.2 Efecto del bloqueo del 0 al 100% de la corriente I_{Kr} en el segmento anormal (AS). Los dos segmentos de la fibra ventricular modelizada se componen por **células de endocardio**. Los otros parámetros del modelo 1D se establecieron de la siguiente manera: $\text{FB } I_{Ks} = 1$, $\text{FI } I_{CaL} = 2$, $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $\text{BCL} = 1000 \text{ ms}$. Potenciales de acción en las células #49, #99, #100 y #149. Los APs mostrados fueron generados por el impulso número 11 aplicado a la fibra.

I_{Kr} ($\text{FB } I_{Kr} = 1$) se tiene un APD_{90} de 245 ms en la célula #149 de la fibra. En el caso de un bloqueo total de la corriente I_{Kr} ($\text{FB } I_{Kr} = 0$) el APD_{90} es mayor, de 287 ms (en la célula #149). Aunque la variación en el bloqueo de la corriente I_{Kr} provoca una prolongación en la duración del potencial de acción, no se generan latidos ectópicos reflejados en el segmento normal de la fibra. Por lo tanto, en la célula #49 del segmento normal sólo se observa el potencial de acción generado por el undécimo estímulo aplicado a la célula #0 para cualquier valor de factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} .

Segmentos de fibra compuestos por células M

Al variar el factor de bloqueo de I_{Kr} desde 0 hasta 1 en las células del segmento anormal de una fibra compuesta por células M, manteniendo los demás parámetros bajo condiciones similares a las empleadas para el caso de una fibra formada por células de endocardio ($\text{FB } I_{Ks} = 1$, $\text{FI } I_{CaL} = 2$, $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y un BCL de 1000 ms), se observa que la duración de los potenciales de acción obtenidos en la célula

#149 del segmento anormal es mayor que la registrada para fibras de endocardio. El APD_{90} es de 329 y 420 ms para un bloqueo de I_{Kr} de 0 y de 100 %, respectivamente. La variación del factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} de las células del segmento anormal (AS) tampoco genera latidos ectópicos reflejados en las células del segmento normal (NS) de la fibra formada por células M, como puede observarse en los potenciales de acción obtenidos para la célula #49 que se muestran en la figura 4.3. Además, la duración del potencial de acción para la célula #49 no presenta variación en las simulaciones y es de aproximadamente 200 ms (APD_{90}).

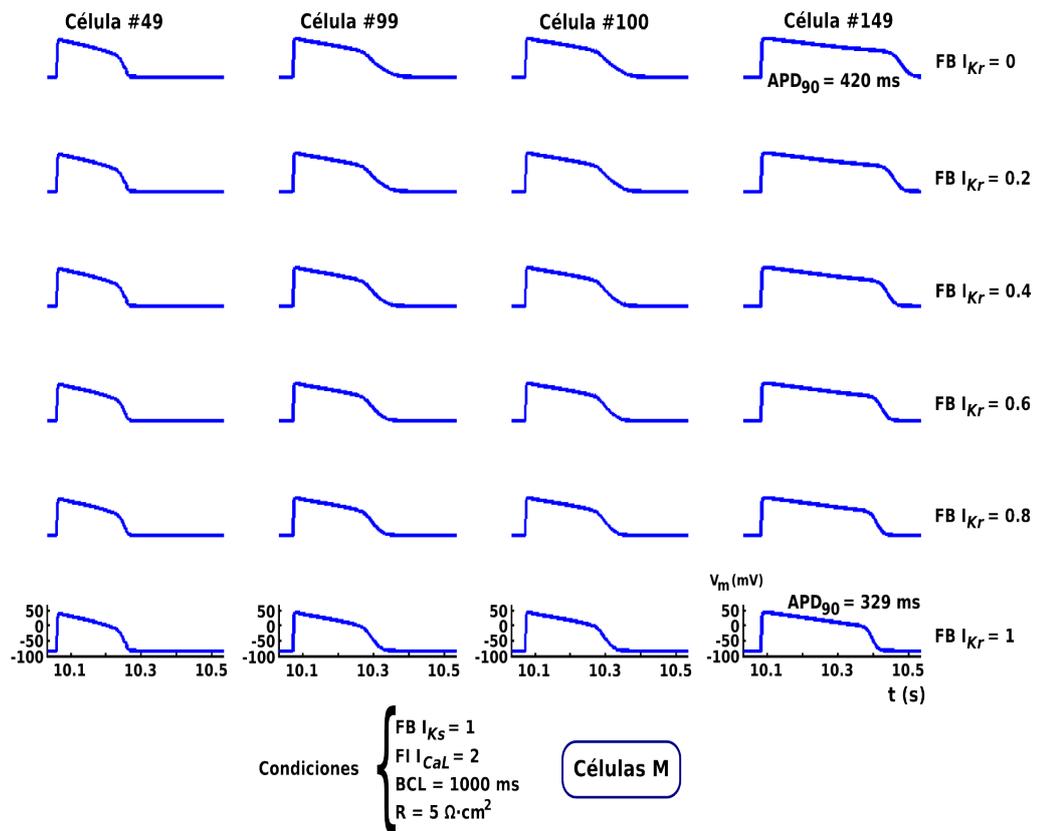


Figura 4.3 Potenciales de acción obtenidos para un bloqueo del 0 al 100 % de la corriente I_{Kr} en el segmento anormal (AS). Los dos segmentos de la fibra están formados por **células M**. Los parámetros variables del modelo se ajustaron bajo las siguientes condiciones: $\text{FB } I_{Ks} = 1$, $\text{FI } I_{CaL} = 2$, $\text{R} = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $\text{BCL} = 1000 \text{ ms}$. Los APs fueron generados por el impulso número 11 aplicado a la fibra.

Segmentos de fibra compuestos por células de epicardio

Los potenciales de acción observados para células de epicardio del AS de la fibra bajo estudio, muestran un ligero incremento en su duración cuando se bloquea I_{Kr} . De los tres tipos de células, una fibra compuesta por células de epicardio es la que presenta un incremento menor en la duración de los potenciales de acción

cuando se bloquea la corriente I_{Kr} del 0 al 100%, con un APD_{90} de 213 a 241 ms. En la figura 4.4 se presentan los potenciales de acción generados por el undécimo estímulo para dos células del segmento normal (NS) y dos células del segmento anormal (AS). Al variar el bloqueo de la corriente I_{Kr} , no se obtuvieron latidos ectópicos reflejados en el NS de manera similar que para los casos de fibras de endocardio y células M.

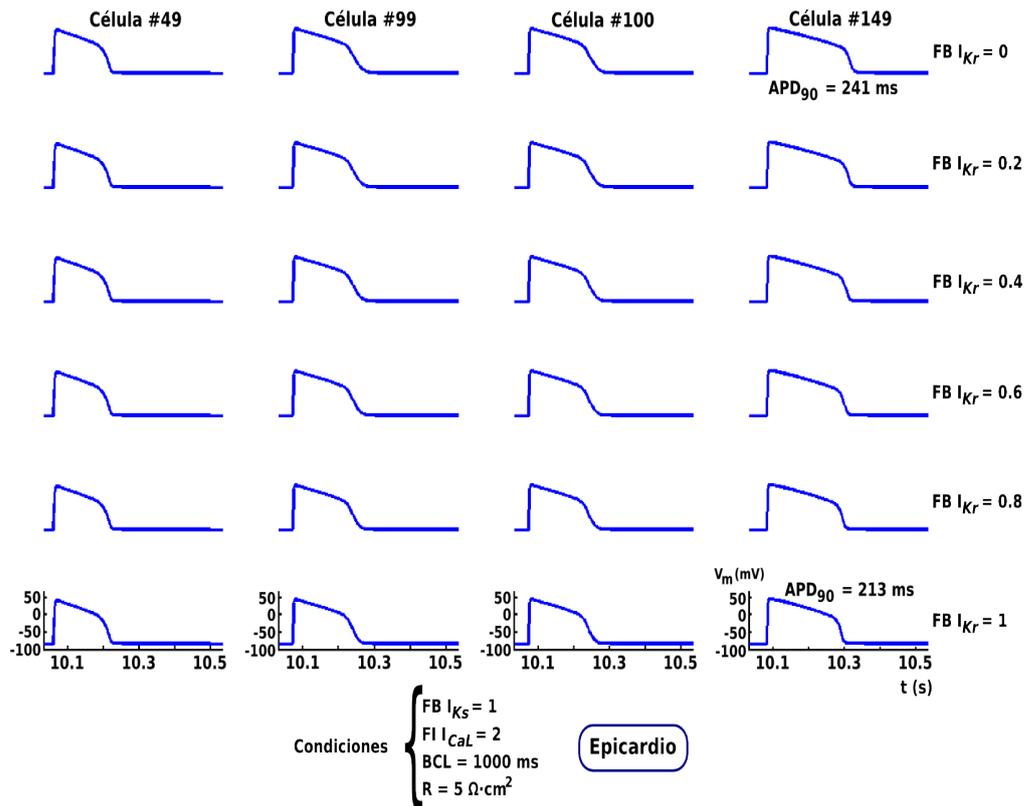


Figura 4.4 Potenciales de acción obtenidos para un bloqueo del 0 al 100 % de la corriente I_{Kr} en el segmento anormal (AS). Los segmentos de la fibra modelizada están formados por **células de epicardio**. Los parámetros importantes del modelo se fijaron con los siguientes valores: FB I_{Ks} = 1, FI I_{CaL} = 2, R = 5 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ y BCL = 1000 ms. Los APs fueron generados por el impulso número 11 aplicado a la fibra.

Las simulaciones llevadas a cabo muestran que el bloqueo de la corriente I_{Kr} tiene influencia en la duración del potencial de acción de las células del segmento anormal (AS) de la fibra. A mayor bloqueo de I_{Kr} , mayor es la prolongación del AP. Además, la prolongación del potencial de acción es diferente en las células de endocardio, células M y epicardio para el mismo factor de bloqueo de I_{Kr} . El incremento del APD es de 17% para células de endocardio, 28% para células M y de 13% para células de endocardio. La prolongación del AP es mayor en las células M y menor en las células de epicardio. Estudios clínicos y experimentales han mostrado que fármacos bloqueadores de la corriente I_{Kr} (sotalol, dofetilide),

prolongan la duración del potencial de acción [Obrezhtchikova et al., 2003]. Por otra parte, el bloqueo de I_{Kr} no induce reflexión en el segmento normal (NS) de la fibra analizada. En esta serie de simulaciones se debe tomar en cuenta que también se ha utilizado un incremento del 100% en la corriente I_{CaL} .

4.1.2. Influencia de la corriente I_{Ks}

Después de estudiar el efecto del bloqueo de la corriente I_{Kr} en el fenómeno de reflexión cardiaca, se ha llevado a cabo un estudio similar pero para estudiar ahora la influencia de la componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks}). El factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} y la resistencia de acoplamiento R se fijaron para condiciones normales fisiológicas, es decir $FB I_{Kr} = 1$ y $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Inicialmente, la fibra fue estimulada con un tren de 10 impulsos con un BCL de 1000 ms para alcanzar el estado estacionario. Posteriormente se modificaron los valores del factor de incremento para la corriente I_{CaL} que se estableció en un 100% ($FI I_{CaL} = 2$) y el factor de bloqueo de la corriente I_{Ks} que se ajustó en un rango de variación del 0 al 100% para las células del segmento anormal (AS) de la fibra y se aplicó un undécimo estímulo. Los potenciales de acción obtenidos al aplicar el undécimo estímulo fueron utilizados para el análisis de la influencia de la corriente I_{Ks} en la generación de latidos ectópicos reflejados. El tiempo de simulación empleado fue de 16 segundos, 10 segundos para alcanzar el estado estacionario y 6 segundos bajo condiciones que facilitaron la generación de EADs de fase 2. Los resultados de las simulaciones se han separado de acuerdo al tipo de célula de la pared cardiaca.

Endocardio

Para segmentos de fibra formados por células de endocardio, al variar el factor de bloqueo para la corriente I_{Ks} en un rango del 0 al 100%, únicamente para valores severos de bloqueo se generaron múltiples latidos ectópicos reflejados (RTA). En la figura 4.5 se muestran los potenciales de acción obtenidos de los 10 a los 13 segundos de simulación para cinco valores de factor de bloqueo de I_{Ks} . Hasta un 80% de bloqueo el efecto observado es la prolongación de la duración del potencial de acción en las células del segmento anormal, a mayor bloqueo de I_{Ks} , mayor fue la prolongación del APD. En bloqueos por encima del 60% la prolongación del APD fue más apreciable.

Cuando el bloqueo de la corriente I_{Ks} es cercano al 100% en las células del segmento anormal, la prolongación de la duración del potencial de acción es mucho mayor comparada con los APDs para bloqueos menores al 80%. Incluso hasta el final del tiempo de simulación (16 segundos), la célula #149 de la fibra aún no alcanzaba a repolarizarse (no mostrado en la figura 4.5). A causa de la excesiva prolongación del potencial de acción, también se generaron 10 EADs de fase 2 las

cuales pueden observarse en las células #99 y #100. Debido a que las células del segmento normal (NS) ya habían terminado de repolarizarse, las EADs pudieron despolarizarlas nuevamente, induciendo 10 potenciales de acción ectópicos que se propagaron en sentido contrario a la dirección de propagación de los APs generados por la estimulación de la fibra. Es decir, el bloqueo severo de la corriente I_{Ks} provocó la inducción de reflexión en las células del segmento normal, en este caso latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*), los cuales están indicados con el recuadro RTA en la figura 4.5.

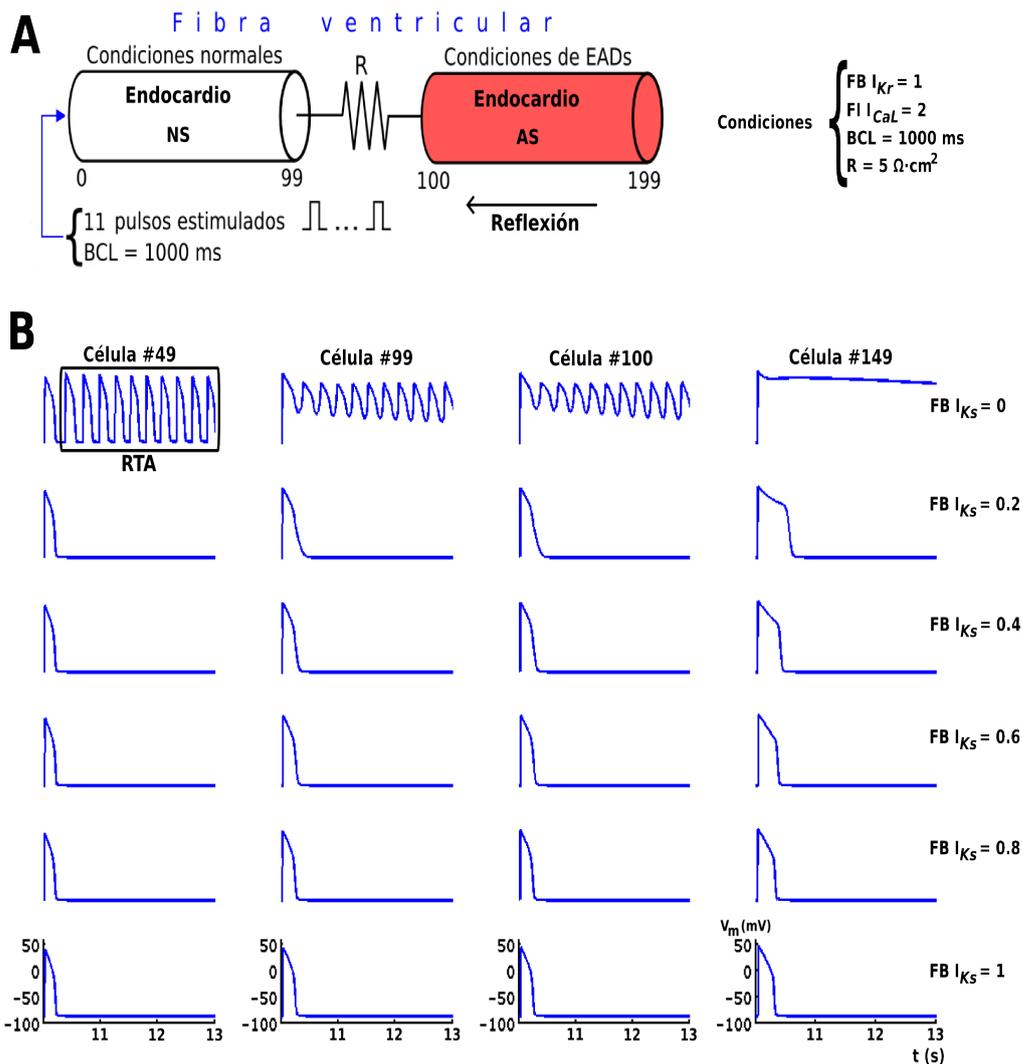


Figura 4.5 Efecto del bloqueo de la corriente I_{Ks} en el segmento anormal (AS). **Panel A.** Los segmentos de la fibra se componen de **células de endocardio**. Los parámetros del modelo se establecieron de la siguiente manera: $\text{FB } I_{Kr} = 1$, $\text{FI } I_{CaL} = 2$, $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $\text{BCL} = 1000 \text{ ms}$. **Panel B.** Potenciales de acción (APs) en las células #49, #99, #100 y #149 de la fibra para 6 valores de bloqueo de I_{Ks} . Los latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*) son indicados con el recuadro RTA en la célula #49. Los APs mostrados fueron generados por el impulso número 11 aplicado a la fibra.

Células M

La siguiente serie de simulaciones se llevó a cabo con segmentos de fibra compuestos por células M. Para un factor de bloqueo de la corriente I_{Ks} mayor o igual al 80% ($0 \leq \text{FB } I_{Ks} \leq 0.2$) en las células del segmento anormal, se observó inducción de actividad ectópica en el segmento normal. Cuando $\text{FB } I_{Ks}$ se fijó en 0.2, se generó un latido ectópico único (SRB, *Single Reflected Beat*) indicado con las siglas SRB en la figura 4.6, inducido por una posdespolarización de fase 2. Si el bloqueo de I_{Ks} es cercano al 100%, entonces se generan 8 EADs de fase 2 de los 10 a los 13 segundos de simulación que inducen latidos ectópicos múltiples reflejados en el segmento normal de la fibra. En células M, para el mismo periodo de simulación, se inducen menos EADs que para el caso de células de endocardio. Esto se debe a que el APD de células M es mayor que el APD de células de endocardio, por lo que se requiere más tiempo para poder despolarizar nuevamente a las células M. También se produce una prolongación muy grande en la duración del potencial de acción, tal como se puede ver en la gráfica del potencial de membrana (V_m) para la célula #149 de la figura 4.6. Si el factor de bloqueo de I_{Ks} se reduce a menos del 60%, la prolongación del potencial de acción también se reduce y no se generan latidos ectópicos reflejados.

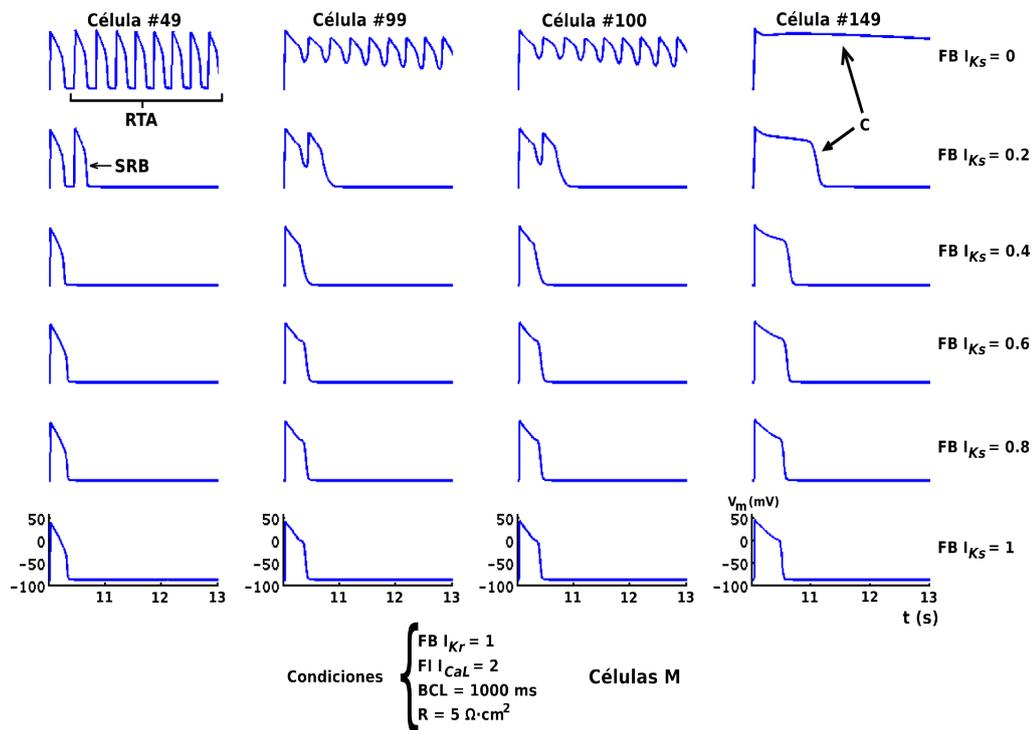


Figura 4.6 Efecto del bloqueo de la corriente I_{Ks} en el segmento anormal. Los segmentos de la fibra se forman por **células M**. Potenciales de membrana en las células #49, #99, #100 y #149 para 6 valores de bloqueo de I_{Ks} . El latido ectópico único (SRB, *Single Reflected Beat*) y los latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*) son indicados por las siglas SRB y RTA, respectivamente.

Cuando se comparan la duración de los potenciales de acción de la célula #149 para bloqueos de la corriente I_{Ks} del 80 y 100% indicados con la letra C en la figura 4.6, la prolongación del potencial acción es mucho mayor para un bloqueo del 100%, pero en ambos casos se generan EADs y reflexión. Por otra parte, las simulaciones llevadas a cabo muestran que las células M tienen una característica arritmogénica mayor que las células de endocardio en el fenómeno bajo estudio.

Epicardio

El estudio de la influencia del bloqueo de la corriente I_{Ks} en reflexión cardiaca finaliza con segmentos de fibra del modelo unidimensional formados por células de epicardio. De manera similar que para células de endocardio y células M, la prolongación del potencial acción es mucho mayor para bloqueos de la corriente I_{Ks} cercanos al 100%. Para bloqueos severos de I_{Ks} se observa la inducción de reflexión cardiaca en la fibra con un comportamiento parecido al observado para endocardio (ver figura 4.7).

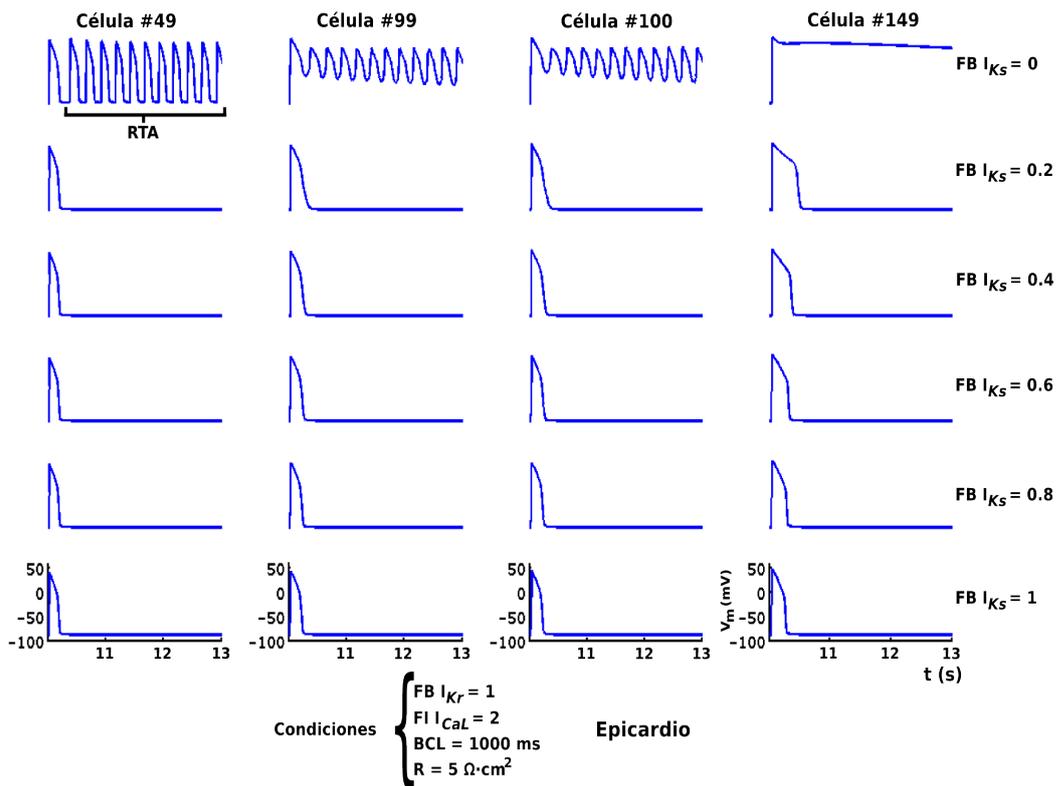


Figura 4.7 Efecto del bloqueo de la corriente I_{Ks} en el segmento anormal. Los segmentos de la fibra se formaron con **células de epicardio**. Se muestran los APs obtenidos con las simulaciones realizadas para las células #49, #100, #100 y #149. En la figura se indican con las siglas RTA los latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*) para el caso de $\text{FB } I_{Ks} = 0$.

En epicardio, valores de bloqueo de I_{Ks} cercanos al 100 % provocan reflexión del tipo de latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*) de manera similar a los observados en células M y endocardio. Los latidos ectópicos reflejados inducidos por EADs, son indicados en la figura 4.7 con las siglas RTA en la célula #49 del modelo unidimensional utilizado. Para este caso se generan 11 EADs de los 10 a los 13 segundos de simulación, como puede observarse en las células #99 y #100 de la fibra. Por otra parte, para un bloque de I_{Ks} igual o menor del 80 % no se observa el fenómeno de reflexión en células de epicardio.

En la figura 4.8 se muestran gráficas en tres dimensiones de los potenciales de acción en 20 células de la fibra modelizada para tres valores de bloqueo de I_{Ks} . Las condiciones utilizadas en las simulaciones fueron: segmentos de fibra compuestos por células de epicardio, $FB I_{Kr} = 1$, $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y tiempo de simulación de 12 segundos. Como se observa en la figura 4.7, para un bloqueo del 80 % de I_{Ks} no se induce reflexión, en cambio para un bloqueo del 100 % se generan latidos ectópicos múltiples reflejados. Por lo tanto, fue necesario realizar simulaciones adicionales para estudiar el efecto del bloqueo de I_{Ks} cercano al 100 %. En los paneles B y C de la figura 4.8 se muestran dos valores de bloqueo de I_{Ks} del 90 y 95 %.

En el panel A de la figura 4.8 ($FB I_{Ks} = 0$) se observa que la prolongación del potencial de acción es mayor en las células más alejadas de la resistencia de acoplamiento R. Además, se observan EADs de fase 2 en las células cercanas a R, las cuales provocan latidos ectópicos múltiples reflejados con una frecuencia de 4 Hz que se propagan hacia las células del segmento normal, este tipo de reflexión se ha definido como RTA. La duración de los potenciales de acción en muchas células del segmento anormal es muy grande, como ya se mencionó, a los 16 segundos (límite superior del tiempo de simulación) esas células aún no se habían repolarizado.

Cuando el bloqueo de I_{Ks} es del 95 %, se producen 3 latidos ectópicos reflejados con una frecuencia de 2.8 Hz (panel B de la figura 4.8). La duración de los APs se reduce drásticamente con respecto a los observados para un bloqueo del 100 %. De hecho, en el rango de simulación de 10 a 12 segundos todas las células de la fibra se repolarizan. Lo anterior es importante ya que esta simulación muestra que para bloqueos de I_{Ks} entre el 95 y 100 %, el número de latidos ectópicos depende del grado de bloqueo de I_{Ks} . A mayor bloqueo de I_{Ks} , mayor es el número de latidos ectópicos reflejados.

En el panel C de la figura 4.8 se visualiza el tipo de reflexión SRB, provocado un por un bloqueo de I_{Ks} del 90 %. Las condiciones favorables para la generación de EADs utilizadas, provocan la aparición de una EAD que a su vez induce un latido ectópico. El frente de onda provocado por el latido ectópico se desplaza en sentido opuesto (flecha con trazo discontinuo) a la dirección de propagación de los potenciales de acción generados por la estimulación de la fibra (flecha con trazo continuo). El undécimo estímulo aplicado al modelo genera el potencial de acción

marcado con la letra E y el latido reflejado inducido se ha indicado con las siglas SRB. Esta simulación muestra que además de la reflexión del tipo RTA, bloqueos de I_{Ks} del 90 % también pudieran generar un latido ectópico reflejado (reflexión del tipo SRB), en células de endocardio y epicardio.

De acuerdo a los resultados de las simulaciones llevadas a cabo para el estudio de la influencia del bloqueo de la corriente I_{Ks} , bloqueos severos, mayores al 90 % provocan que el fenómeno de reflexión se manifieste de dos formas en células de endocardio y epicardio: un latido ectópico reflejado único (SRB) o latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA). En células M se tiene un comportamiento similar pero para bloqueos menos severos, mayores al 80 %. Por lo tanto, el grado de bloqueo de la corriente I_{Ks} es fundamental para la generación del fenómeno de reflexión cuando se combina con un incremento de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}). Para continuar analizando el fenómeno, en el siguiente apartado se estudia que porcentaje de incremento es necesario en I_{CaL} para inducir reflexión.

Las simulaciones también han mostrado que la prolongación de los potenciales de acción es mucho mayor en las células del segmento anormal de la fibra para bloqueos severos de la corriente I_{Ks} que para bloqueos similares de la corriente I_{Kr} en los diferentes tipos de células de la pared cardiaca (ver Tabla 4.1). Por ejemplo a los 16 segundos de simulación, para un bloqueo del 100 % de I_{Kr} el APD_{90} en la célula #149 fue de 241 ms, mientras que para un bloqueo similar de I_{Ks} esa célula no se había repolarizado.

Tabla 4.1 Duración del potencial de acción (APD_{90}) en las células #49 y #149 de la fibra bajo las siguientes condiciones: $R = 5 \Omega \cdot cm^2$ y $FI_{CaL} = 2$. Para las columnas 3 y 4 de la tabla, cuando el FB I_{Kr} se fija en 0, el FB I_{Ks} se ajusta a 1 y viceversa.

Tipo de Célula Ventricular	APD ₉₀ (ms)		
		FB $I_{Kr} = 0$ FB $I_{Ks} = 1$	FB $I_{Kr} = 1$ FB $I_{Ks} = 0$
	Célula #49	Célula #149	Célula #149
Endocardio	174	287	Sin repolarizar*
Células M	200	420	Sin repolarizar*
Epicardio	158	241	Sin repolarizar*

*A los 16 segundos de simulación.

4.1.3. Influencia de la corriente I_{CaL}

El estudio del fenómeno de reflexión se ha enfocado hasta ahora en la influencia de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} . El fenómeno se ha generado para bloqueos severos en la corriente I_{Ks} , en cambio para bloqueos similares de I_{Kr} no se ha inducido reflexión.

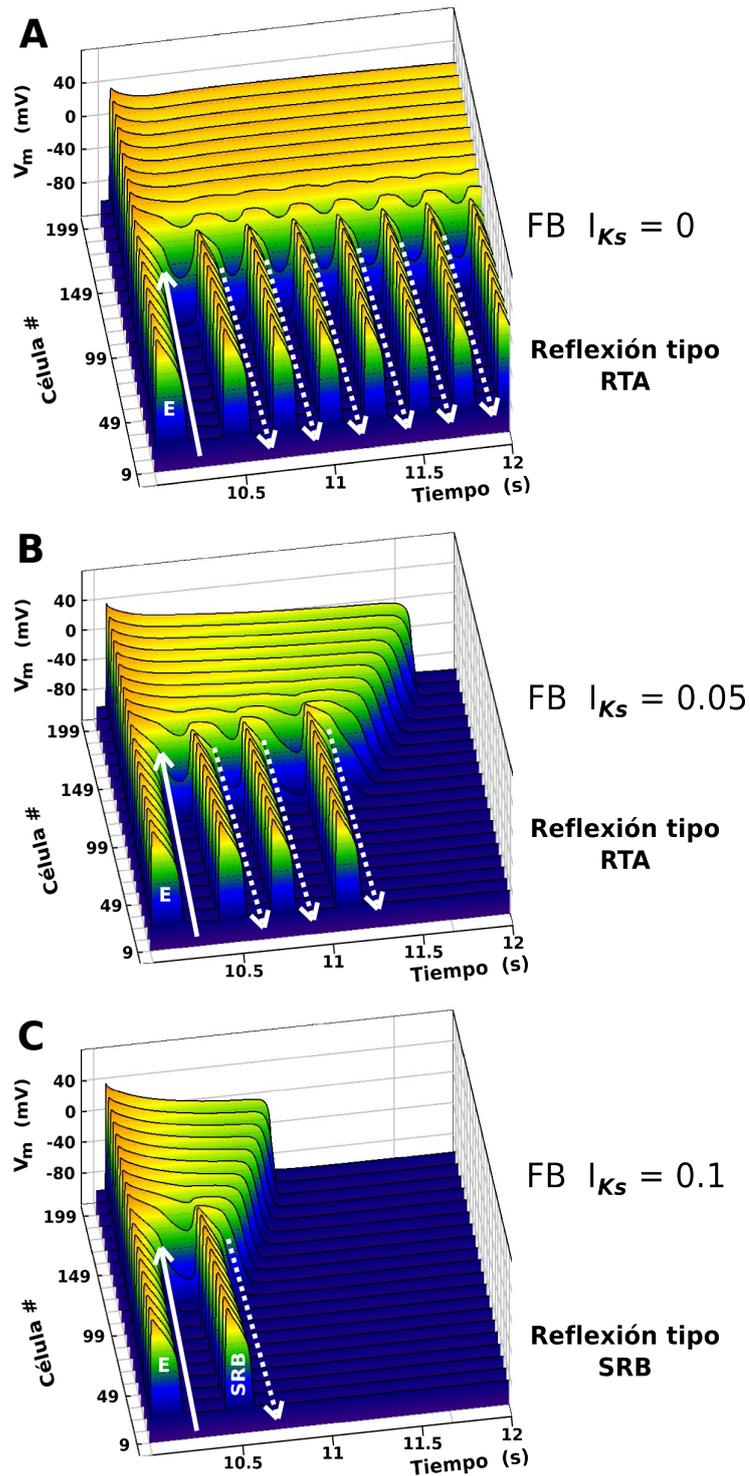


Figura 4.8 Gráficas tridimensionales para tres valores de factor de bloqueo de I_{Ks} . Condiciones utilizadas en el segmento anormal: $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $FB I_{Kr} = 1$, $FI I_{CaL} = 2$, tiempo de simulación 16 s y segmentos de fibra compuestos por células de epicardio. **Paneles A y B.** Latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA, *Reflected Trigger Activity*). **Panel C.** Latido ectópico reflejado único (SRB, *Single Reflected Beat*).

En el análisis del bloqueo de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} se ha utilizado un factor de incremento de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) del 100%. El siguiente paso fue entonces determinar el rango de incremento de la corriente I_{CaL} en el cual se produce el fenómeno de reflexión. En la serie de simulaciones realizadas para este propósito se decidió fijar un factor de bloqueo de I_{Ks} del 100%, debido a que como puede observarse en las figuras 4.5, 4.6 y 4.7, al reducir esta corriente de manera severa se generaba reflexión del tipo RTA en los tres tipos de célula cardiaca.

Con respecto al factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} y el acoplamiento (resistencia de acoplamiento, R) entre los segmentos de la fibra, éstos se fijaron en las simulaciones con valores que corresponden a condiciones fisiológicas normales (FB $I_{Kr} = 1$ y $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$). Para el análisis de la influencia de la corriente I_{CaL} en el fenómeno de reflexión, el factor de incremento de dicha corriente (FI I_{CaL}) se varió en un rango del 20 al 100%. La fibra se estimuló con 10 impulsos con un BCL de 1000 ms para alcanzar el estado estacionario, posteriormente se modificaron los parámetros de las células del segmento anormal de la fibra a los valores previamente mencionados (FI I_{CaL} de 1.2 a 2, FB $I_{Kr} = 1$, FB $I_{Ks} = 0$ y $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$) y se aplicó un undécimo estímulo. El tiempo de simulación utilizado fue de 16 segundos y los potenciales generados por el undécimo estímulo fueron empleados en el análisis. Nuevamente los resultados obtenidos se han separado de acuerdo al tipo de célula de la pared cardiaca.

Endocardio

La influencia del incremento de la corriente I_{CaL} en reflexión cardiaca para células de endocardio se muestra en la figura 4.9. Para un factor de incremento del 20% y con los otros parámetros del modelo fijados a los valores que indicados anteriormente, en las células del segmento anormal de la fibra la duración del potencial de acción se incrementa pero no se generan latidos ectópicos que pudieran propagarse a través de las células del segmento normal. Cuando se incrementa el FI I_{CaL} a un 40%, también se incrementa la prolongación del potencial de acción, pero el fenómeno de reflexión aún no se produce, esta tendencia se mantiene hasta valores de factor de incremento de la corriente I_{CaL} menores al 50%.

El fenómeno de reflexión cardiaca sólo se presenta para valores de factor de incremento de I_{CaL} superiores del 50%. Como se observa en la figura 4.9, las condiciones fijadas en los parámetros del modelo provocan que se generen los dos tipos de reflexión identificados: un latido ectópico reflejado único (SRB) y latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA). En la reflexión tipo RTA los potenciales reflejados se generan a una frecuencia de 3.08, 3.58 y 3.69 Hz para un factor de incremento de I_{CaL} de 1.6, 1.8 y 2, respectivamente. Otra situación observada fue que a mayor incremento de I_{CaL} , mayor es el número de EADs generadas en el periodo de simulación de 10 a 13 segundos. En cambio, a mayor incremento de I_{CaL} , menor es la amplitud de las EADs de fase 2 generadas. Por lo tanto, el número de latidos

ectópicos reflejados depende también del porcentaje de incremento de la corriente de calcio tipo L.

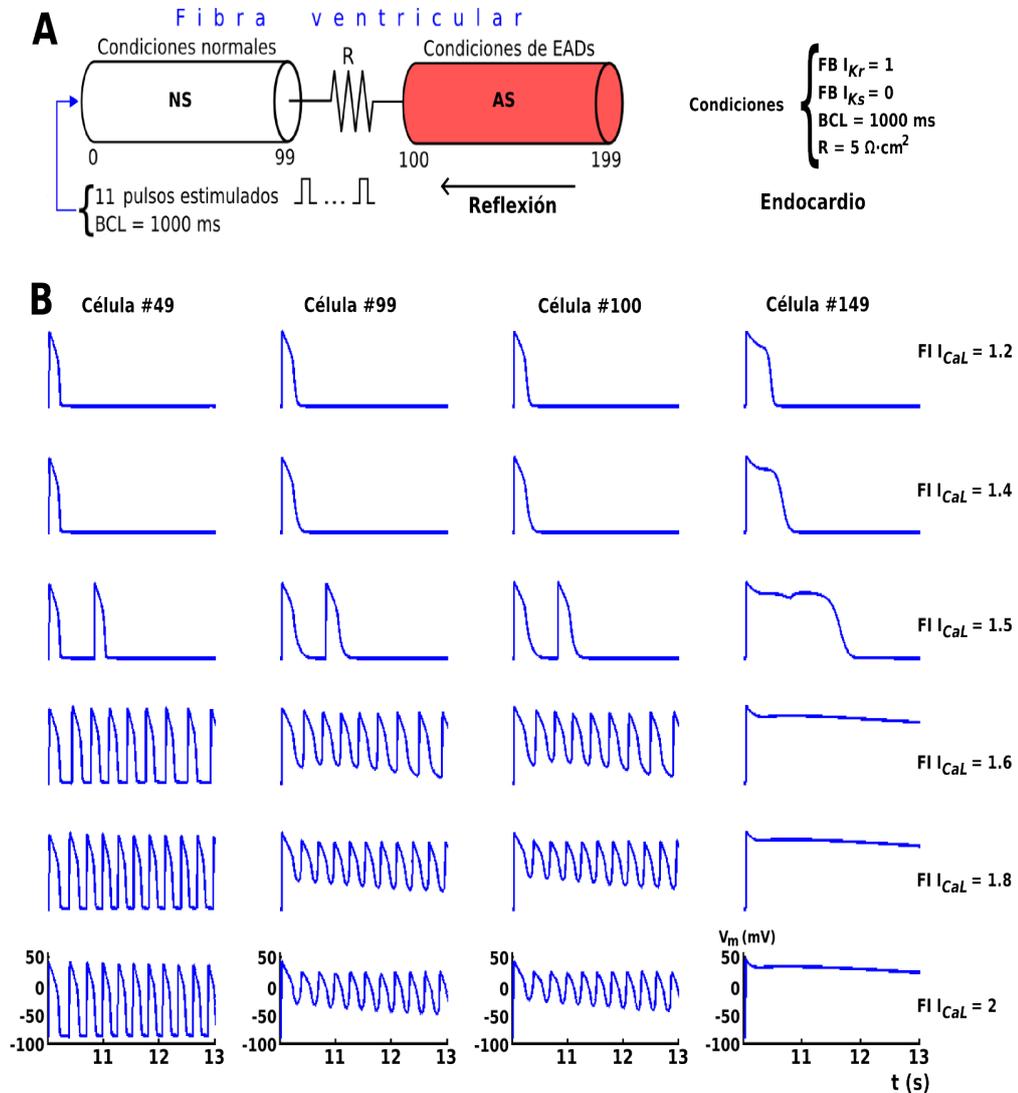


Figura 4.9 Efecto del factor de incremento de la corriente I_{CaL} en células de endocardio. Los potenciales de acción mostrados corresponden a 6 valores de $FI I_{CaL}$ en un rango de 20 a 100% de incremento. Los valores de los otros parámetros de las células del segmento anormal de la fibra fueron: $\text{FB } I_{Kr} = 1$ (sin bloqueo) y $\text{FB } I_{Ks} = 0$ (bloqueo del 100%). El acoplamiento entre los segmentos de la fibra fue de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

Células M

El análisis del efecto del incremento en la corriente I_{CaL} en el fenómeno de reflexión continuó con la modelización y su correspondiente simulación de segmentos de fibra compuestos por células M. Para el incremento en la corriente I_{CaL} se utilizó un rango del 20 al 100% en las células del segmento anormal y el tiempo

de simulación utilizado fue de 16 segundos (figura 4.10). Los parámetros restantes del modelo se ajustaron de la misma manera que para segmentos de fibra con células de endocardio ($FB I_{Kr} = 1$, $FB I_{Ks} = 0$, $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $BCL = 1000 \text{ ms}$). Los potenciales de acción obtenidos de los 10 a los 13 segundos de simulación se utilizaron en el estudio de reflexión. Durante este periodo de simulación, en el instante de tiempo $t = 10.01$ segundos se aplicó el undécimo estímulo en la célula #0 del segmento normal de la fibra. Los APs generados por el undécimo estímulo fueron utilizados en el análisis de reflexión cardiaca.

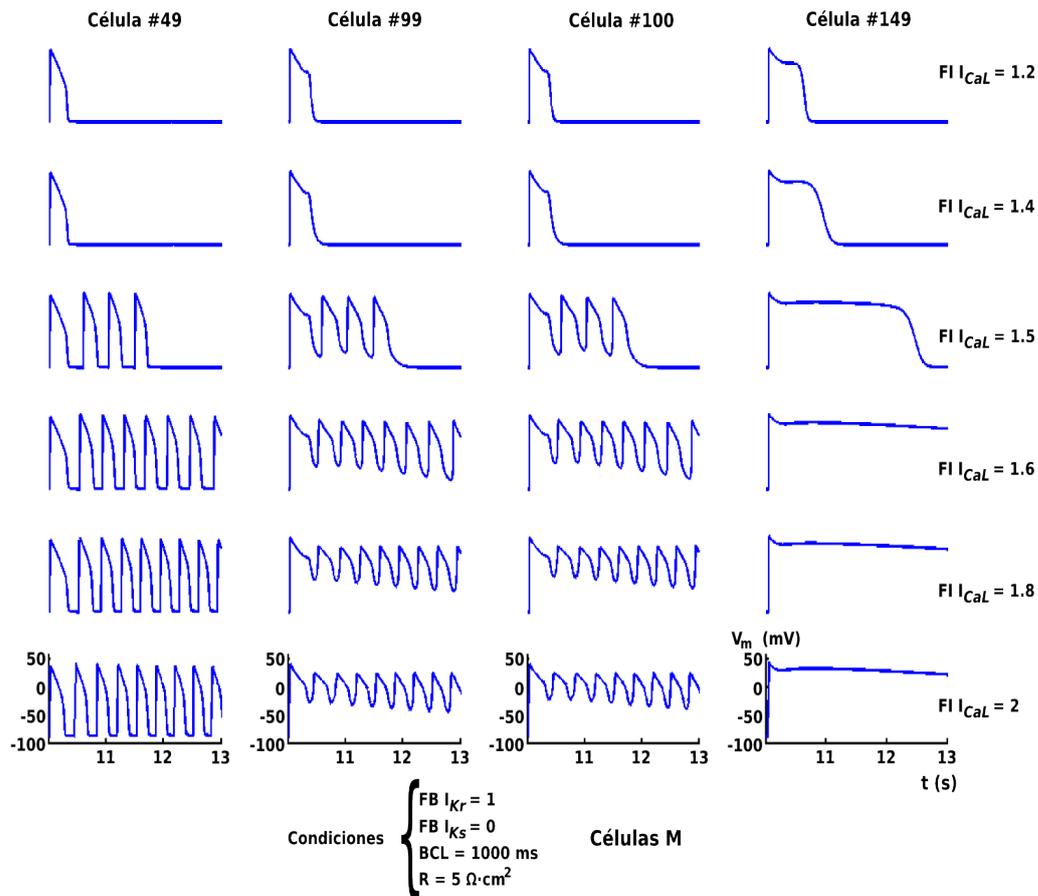


Figura 4.10 Efecto del incremento de la corriente I_{CaL} en células M. La corriente I_{CaL} se aumentó en las células del segmento anormal de la fibra bajo estudio en un rango del 20 al 100% en las simulaciones llevadas a cabo. Los parámetros restantes del modelo se fijaron de manera similar que para el caso de segmentos de fibra formados por células de endocardio. Se muestra el potencial de membrana obtenido para las células #49, #99, #100 y #149 para el periodo de simulación de 10 a 13 segundos.

En la figura 4.10 se muestra una serie de 6 simulaciones para incrementos de la corriente I_{CaL} del 20, 40, 50, 60, 80 y 100%. En los dos primeros casos, para incrementos del 20 al 40% en la corriente I_{CaL} únicamente se produjo una prolongación

en la duración del potencial de acción en las células del segmento anormal, pero no se generó reflexión. Para incrementos del 50% o mayores de I_{CaL} , se generan múltiples EADs de fase 2, las cuales generaron latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA) que se propagaron a través de las células M del segmento normal, en particular de los 10 a los 13 segundos de simulación tres latidos ectópicos reflejados fueron observados en la célula #49 de la fibra cardiaca (figura 4.10). Al incrementar aún más la corriente I_{CaL} , la actividad ectópica fue mucho mayor, obteniéndose hasta 8 latidos ectópicos reflejados. La frecuencia de los potenciales reflejados fue de 2.19, 2.68, 2.93 y 2.97 Hz para un FI I_{CaL} de 1.5, 1.6, 1.8 y 2, respectivamente. Para segmentos de fibra compuestos por células M, se registró un número menor de latidos ectópicos, ya que para el mismo periodo de simulación en células de endocardio fueron 10 latidos ectópicos. Lo anterior se debe a que el APD de células M es mayor que para células de endocardio, por lo que se requiere un tiempo mayor para despolarizarlas nuevamente.

Epicardio

Para el caso de segmentos de fibra compuestos por células de epicardio, el incremento de la corriente I_{CaL} se hizo de manera similar que para fibras de células de endocardio y células M, en un rango del 20 al 100% (FI I_{CaL} de 1.2 a 2). En la figura 4.11 se muestra una serie de 6 simulaciones para estudiar la influencia del incremento de I_{CaL} en reflexión cardiaca. Los bloqueos de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} se han fijado en 1 y en 0 respectivamente, en tanto que la resistencia de acoplamiento de los segmentos R se ha fijado en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El protocolo de estimulación es el mismo que se ha utilizado para endocardio y células M, 11 impulsos aplicados a la célula #0 de la fibra con BCL = 1000 ms. En la figura 4.11 se muestran los potenciales de acción obtenidos para el undécimo impulso estimulado. Para incrementos en la corriente I_{CaL} de hasta el 40%, sólo se obtuvo prolongación de la duración del potencial de acción. Cuando el incremento de I_{CaL} fue mayor del 40% se generaron un latido único reflejado (SRB) y latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA), que como puede observarse en la figura 4.11, son inducidos por EADs de fase 2 que se originaron en el segmento anormal de la fibra. Los latidos ectópicos se propagaron a través de las células del segmento normal induciéndose una mayor actividad ectópica a medida que se incrementó la corriente de calcio tipo L. Por ejemplo, para un incremento de I_{CaL} del 60% (FI I_{CaL} = 1.6), en la célula #49 de la fibra se registraron 7 APs ectópicos reflejados. En cambio, cuando el incremento fue del 100%, los latidos ectópicos reflejados fueron 11. Los potenciales reflejados se generan a mayor frecuencia en epicardio; a 3.28, 3.84 y 4 Hz para un factor de incremento de la corriente I_{CaL} de 1.6, 1.8 y 2 respectivamente.

El estudio llevado a cabo indica que el incremento en la corriente de calcio tipo L combinado con el bloqueo de la corriente I_{Ks} prolongan el potencial de acción y que bajo estas condiciones se pueden generar EADs de fase 2 que incrementan la probabilidad de que se induzcan latidos ectópicos reflejados. De los tres tipos de

células de la pared cardiaca, los resultados muestran una mayor actividad ectópica para células M. Estudios experimentales han mostrado que los agonistas de los canales de calcio, tales como el Bay K 8644, incrementan la dispersión en la repolarización interventricular y transmural e inducen extrasístoles que se relacionan con la aparición de *Torsade de Pointes* [Antzelevitch, 2000]; lo anterior muestra la potencialidad arritmogénica cuando se incrementa la corriente I_{CaL} . Además, se puede considerar que la forma y la duración del potencial de acción están fuertemente influenciadas por la dinámica de la corriente de calcio tipo L [Tanskanen et al., 2005].

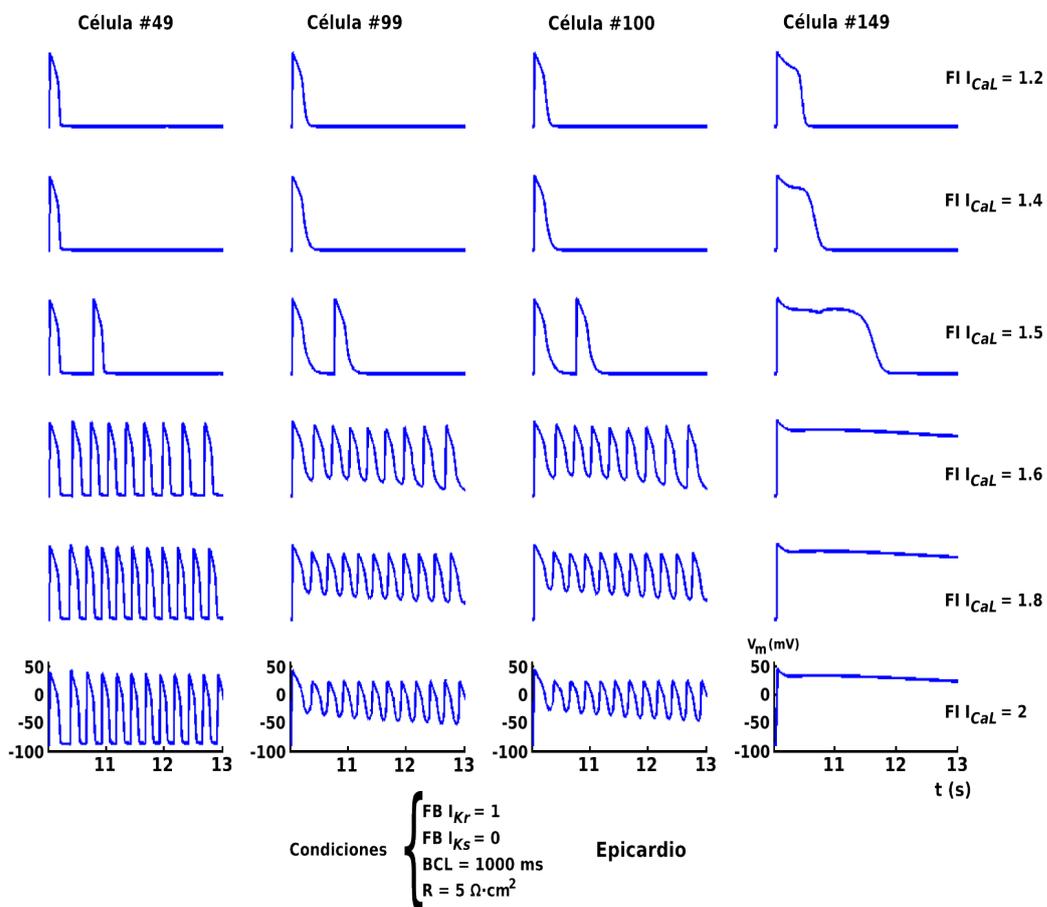


Figura 4.11 Efecto del incremento de la corriente I_{CaL} en **células de epicardio**. Se muestran los APs obtenidos para 6 valores de incremento en la corriente I_{CaL} de los 10 a los 13 segundos de simulación. Las condiciones establecidas en las simulaciones realizadas fueron: $FB I_{K_r} = 1$, $FB I_{K_s} = 0$ y acoplamiento entre los segmentos de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

Para concluir el análisis de la influencia de las diferentes corrientes involucradas en el fenómeno de reflexión cardiaca, en la figura 4.12 se muestra un resumen para diferentes combinaciones de factores de bloqueo de I_{K_s} e I_{K_r} . El incremento en la corriente I_{CaL} se fijó en un 100% y la resistencia de acoplamiento entre los

segmentos se ajustó a $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En el paneles A, B y C de la figura 4.12 se muestran los resultados de las simulaciones para endocardio, células M y epicardio. En el panel D de la misma figura se muestran las condiciones bajo las cuales se realizaron las simulaciones con el modelo unidimensional implementado. Los resultados muestran que para bloqueos severos mayores al 90 % de la corriente I_{Ks} en combinación con un incremento de I_{CaL} del 100 %, se induce el fenómeno de reflexión cardiaca sin importar si la corriente I_{Kr} se ha reducido o no. en cambio, para bloqueos menos severos de I_{Ks} , el bloqueo de I_{Kr} aumenta la probabilidad de que se produzca reflexión. En segmentos de fibra compuestos por células M, la aparición del fenómeno de reflexión requiere condiciones menos severas de bloqueo para I_{Ks} e I_{Kr} , mostrando una mayor actividad ectópica que segmentos de fibra formados por células de endocardio y epicardio. En la figura 4.12, se han indicado también los casos considerados en las figuras 4.5 a 4.8 que corresponden a un bloqueo de I_{Ks} del 0 al 100 %.

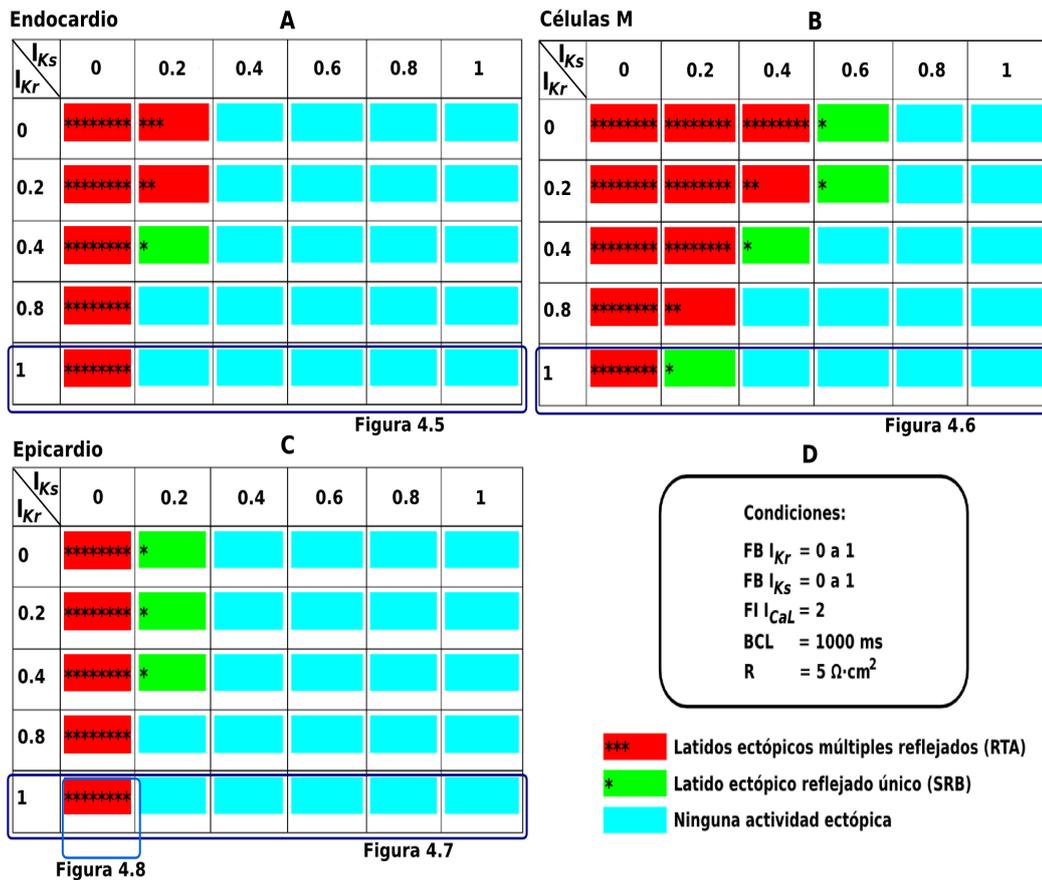


Figura 4.12 Resumen de la influencia del bloqueo de las corrientes I_{Ks} e I_{Kr} en el fenómeno de reflexión cardiaca en **células de endocardio**, **células M** y **células de epicardio**. En las simulaciones llevadas a cabo la corriente I_{CaL} se incrementó un 100 % y la resistencia de acoplamiento R se fijó en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El número de asteriscos corresponde al número de latidos ectópicos provocados por el fenómeno de reflexión cardiaca.

4.1.4. Influencia de la resistencia de acoplamiento (R)

Cuando se estudió la influencia de las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL} en reflexión cardiaca en los apartados anteriores, el acoplamiento entre los segmentos de la fibra se mantuvo en condiciones fisiológicas normales ($5 \Omega \cdot \text{cm}^2$). En la modelización que se ha implementado, el acoplamiento entre los segmentos corresponde a una zona de tejido con excitabilidad reducida, por lo que es de interés considerar en el análisis de reflexión diferentes grados de excitabilidad en esa zona. La variación del acoplamiento entre los segmentos se estableció de manera general en las simulaciones en un rango de 5 a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para la resistencia de acoplamiento R. Además, en el análisis de la influencia del acoplamiento entre las fibras del modelo se ha hecho considerando también diferentes valores de factor de bloqueo (de 0 a 1) para I_{Kr} e I_{Ks} , y de factor de incremento (de 1 a 2) para I_{CaL} . Como los resultados de la influencia de las corrientes iónicas muestran que para bloqueos severos de I_{Ks} y un incremento cercano al 100% de I_{CaL} se genera la menor actividad ectópica en fibras formadas con células de epicardio, se ha seleccionado este tipo de célula.

En el estudio de la influencia de la resistencia de acoplamiento R también se determinó seleccionar casos donde no se genera reflexión y poder analizar si el incremento de R puede desencadenar el fenómeno. Por ejemplo, para valores de factor de bloqueo de $I_{Ks} = 0.2$ e $I_{Kr} = 1$ (panel C de la figura 4.12) no se genera reflexión. Por otra parte, en casos donde se generó el fenómeno de reflexión, se estudia el efecto de incrementar la resistencia de acoplamiento R (para FB $I_{Ks} = 0$ e $I_{Kr} = 1$). El protocolo de estimulación consistió en aplicar 10 impulsos para alcanzar el estado estacionario, modificar los parámetros del modelo que favorecen la generación de EADs de fase 2 y posteriormente se aplicó un undécimo estímulo para llevar a cabo el análisis.

Para estudiar si el incremento en el acoplamiento de los segmentos puede inducir el fenómeno de reflexión, se ajustó el bloqueo de la corriente I_{Ks} en 0.2 y el bloqueo de I_{Kr} en 1. El criterio de selección de estos factores de bloqueo se hizo como ya se mencionó anteriormente, considerando que no se había generado reflexión para $R = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En el caso de la corriente I_{CaL} , ésta se fijó con un incremento del 100% ya que para este valor se había observado reflexión para los tres tipos de célula de la pared cardiaca. Para la resistencia de acoplamiento ésta se incrementó de 5 hasta $60 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En figura 4.13 se muestran los potenciales de acción obtenidos para 7 valores de incremento de R (5, 10, 20, 30, 40, 50 y $60 \Omega \cdot \text{cm}^2$) para un periodo de simulación de 10 a 12 segundos. Hasta una R menor a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ no se obtuvo reflexión, pero justo en $R = 30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ se generó un latido ectópico reflejado único (SRB). El rango de variación de R se tuvo que aumentar para determinar a qué valor dejaba de generarse el fenómeno arrítmico, lo cual ocurrió a $60 \Omega \cdot \text{cm}^2$ (ver figura 4.13). Los resultados muestran que un acoplamiento intermedio entre los segmentos de la fibra puede facilitar la inducción de latidos ectópicos reflejados.

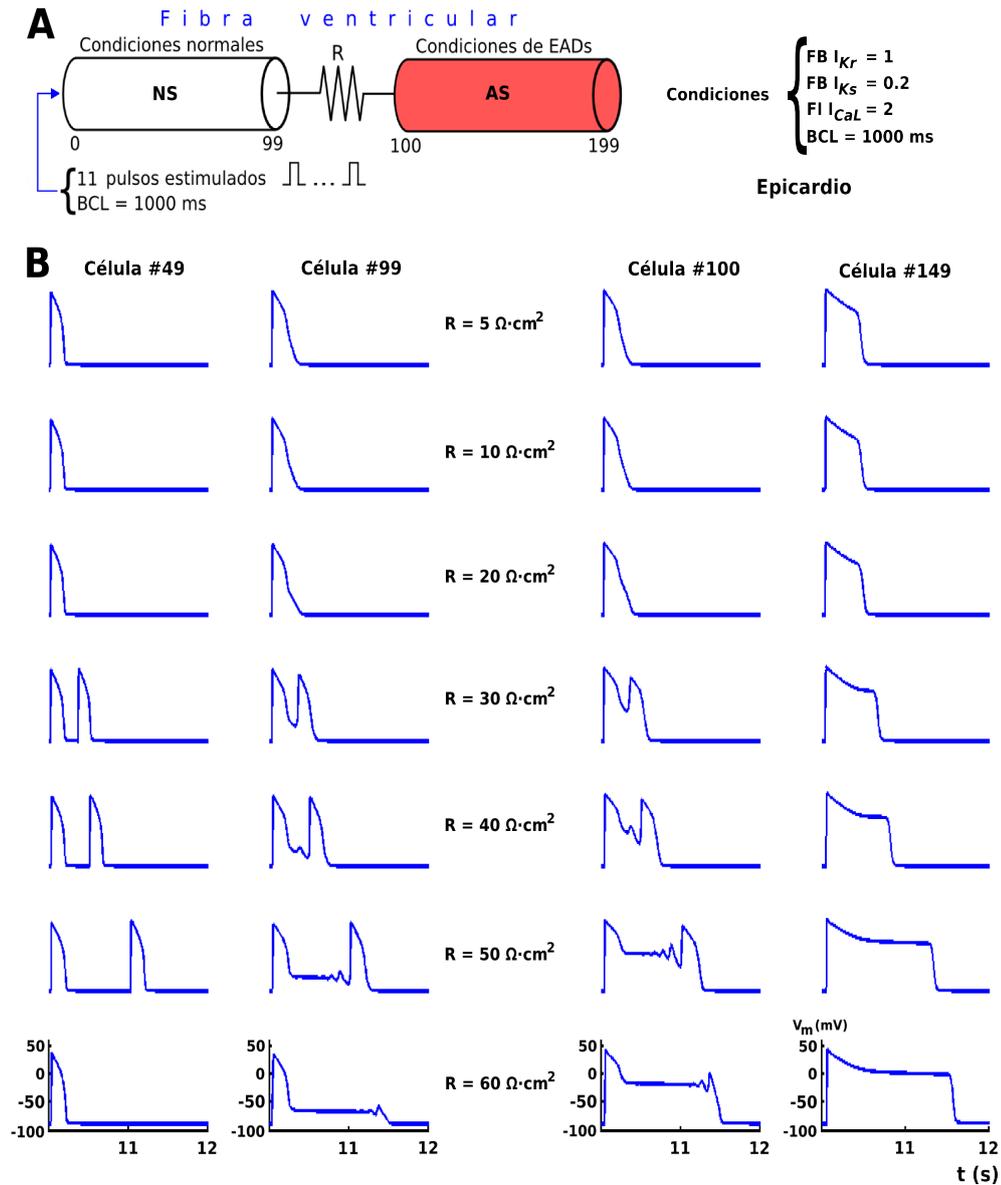


Figura 4.13 Efecto del incremento de la resistencia de acoplamiento R entre los segmentos del modelo compuestos por **células de epicardio**. Los factores de bloqueo de I_{Ks} y I_{Kr} se fijaron en 0.2 y 1, respectivamente. La corriente I_{CaL} se ajustó para un incremento del 100%. Se muestran los APs para 7 simulaciones donde el incremento de R tuvo un rango de variación de 5 a $60 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para el periodo de simulación de 10 a 12 segundos.

En el caso seleccionado donde se presenta el fenómeno de reflexión para un bloqueo severo de I_{Ks} y en el cual se incrementa gradualmente la resistencia de acoplamiento R , a mayor valor de R , menor es el número de latidos ectópicos pero se mantiene la tendencia de inducción de reflexión cardiaca. Es decir, hasta el rango de variación de R que se estableció, el fenómeno de reflexión cardiaca siempre se generaba (ver figura 4.14), pero la probabilidad es alta de que el fenómeno de reflexión desaparezca cuando se incremente aún más el valor de la resistencia de

acoplamiento R, aunque ya no se comprobó. Además, el aumento de R también influye en la prolongación de la duración del potencial de acción (APD), a mayor R mayor prolongación del APD. El tiempo de simulación se aumentó a 17 segundos para las simulaciones de la figura 4.14 debido a que el APD es muy grande en las células del segmento anormal de la fibra y no se apreciaba con claridad los latidos ectópicos reflejados inducidos en las células del segmento normal.

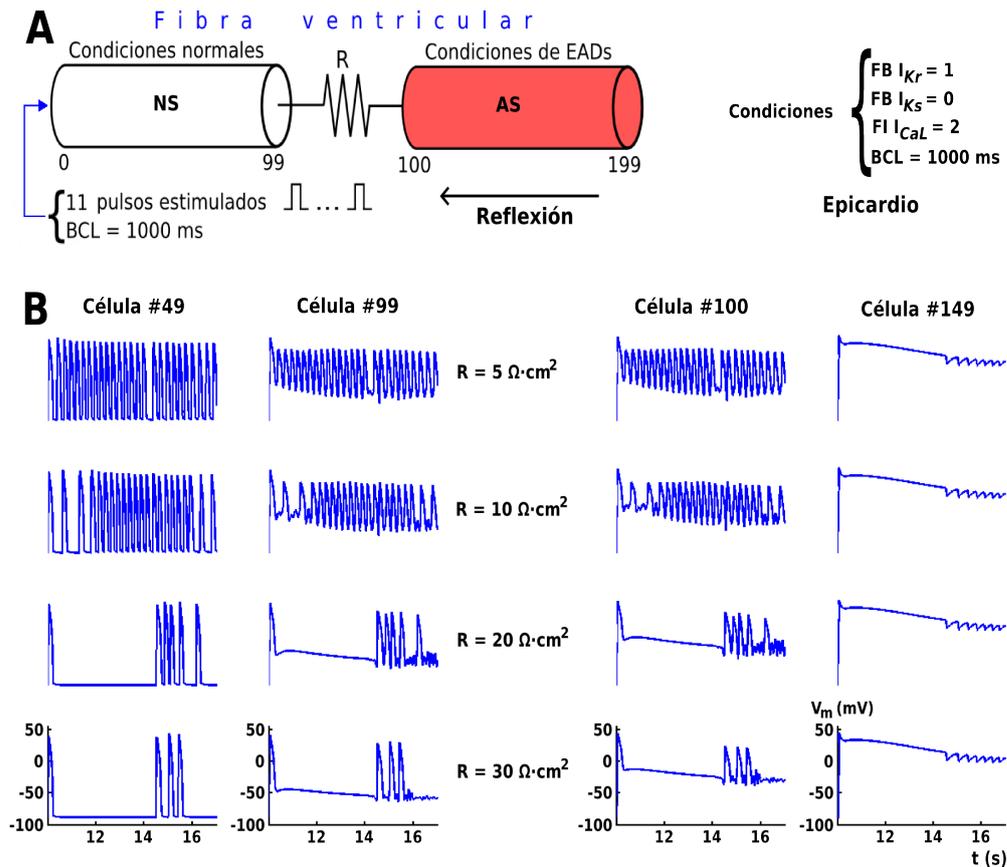


Figura 4.14 Efecto del incremento del acoplamiento entre los segmentos del modelo. Los dos segmentos del modelo 1D se componen de **células de epicardio**. Los factores de bloqueo de I_{Ks} e I_{Kr} se fijaron en 0 y en 1 respectivamente. La corriente I_{CaL} se ajustó para un incremento del 100%. Se muestran 4 simulaciones donde el incremento de R tiene influencia en la generación de latidos ectópicos reflejados.

Para finalizar el análisis de la influencia del acoplamiento entre los segmentos de la fibra modelizada, en los paneles del A al D de la figura 4.15 se muestra un resumen para cuatro casos de incremento en la resistencia de acoplamiento R para segmentos formados por células de epicardio. A medida que aumenta R se pueden apreciar dos situaciones:

- La primera ocurre para un bloqueo de I_{Ks} mayor al 90% y de un bloqueo del 0 al 100% para I_{Kr} . Bajo un bloqueo severo de la corriente I_{Ks} , si el bloqueo

de la corriente I_{Kr} y la resistencia de acoplamiento R se incrementan, el fenómeno de reflexión tiene una tendencia a dejar de generarse. Como ejemplo de esta tendencia se puede considerar el caso para $FB I_{Ks} = 0$, $FB I_{Kr} = 0$ y R con un rango de 5 a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el cual es mostrado en el caso a) del panel E de la figura 4.15. La actividad ectópica cambia de latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA) a un latido ectópico reflejado único (SRB) cuando se incrementa R de 5 a $10 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Si se incrementa R a 20 y $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ el fenómeno de reflexión ya no se genera. En otro ejemplo, si se mantiene $FB I_{Ks} = 0$ y $FB I_{Kr}$ se fija en 0.4, se obtiene reflexión del tipo RTA para $R = 5$ y $10 \Omega \cdot \text{cm}^2$, aunque para este último valor de R se generan menos latidos ectópicos. Para $R = 20$ y $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ya no se induce reflexión. Cuando se tiene un bloqueo severo en I_{Ks} y no se bloquea la corriente I_{Kr} , para un rango de R de 5 a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ se genera reflexión del tipo RTA, pero a medida que se incrementa R el número de latidos ectópicos reflejados se reduce (ver caso para $FB I_{Ks} = 0$ y $FB I_{Kr} = 1$ en la figura 4.15). Las simulaciones muestran que en el modelo 1D de reflexión implementado, que consiste de dos segmentos de fibra ventricular acoplados por una resistencia R , el fenómeno de reflexión cardiaca podría generarse por EADs de fase 2 si en uno de los segmentos de fibra se tuviera un bloqueo severo mayor al 90 % de I_{Ks} , independientemente del bloqueo de I_{Kr} . Con un bloqueo severo de I_{Ks} , si el bloqueo de la corriente I_{Kr} y la resistencia de acoplamiento R se incrementan podría existir una tendencia a que el fenómeno ya no se induzca. Además, a mayor bloqueo de I_{Kr} menor es el rango de R donde podría generarse reflexión.

- La segunda situación observada es que para bloqueos moderados de I_{Ks} e I_{Kr} , podría existir un rango de resistencia de acoplamiento R que facilita la generación de reflexión. Un caso donde se presenta esta situación es mostrado en el caso b) de la figura 4.15 con $FB I_{Ks} = 0.2$ y $FB I_{Kr} = 0.8$. Para valores de R de 5, 10 y $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ no se genera reflexión, en cambio para una R de $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$ si se induce el fenómeno. En este caso el rango de R que facilita la generación de reflexión está cercano a $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En el caso c) de la figura 4.15 se muestra otro caso de este tipo con $FB I_{Ks} = 0.2$ y $FB I_{Kr} = 1$. El rango de R que facilita la generación de reflexión es mayor, de 30 a $50 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Para este caso se utilizó un rango mayor en R en una serie de simulaciones para determinar el rango donde se induce reflexión (ver figura 4.13). El rango de R que podría facilitar la generación del fenómeno de reflexión dependería del factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} . A mayor bloqueo de I_{Kr} , menor es el rango de R donde se induciría reflexión. Por otra parte, el rol de la corriente I_{Ks} en el rango de R que facilitaría la inducción de reflexión de acuerdo a las simulaciones realizadas, no es muy claro, aunque se requiere un bloqueo moderado de I_{Ks} .

El estudio realizado sobre reflexión cardiaca con el modelo unidimensional muestra que una combinación de condiciones podrían ser el sustrato para que dicho

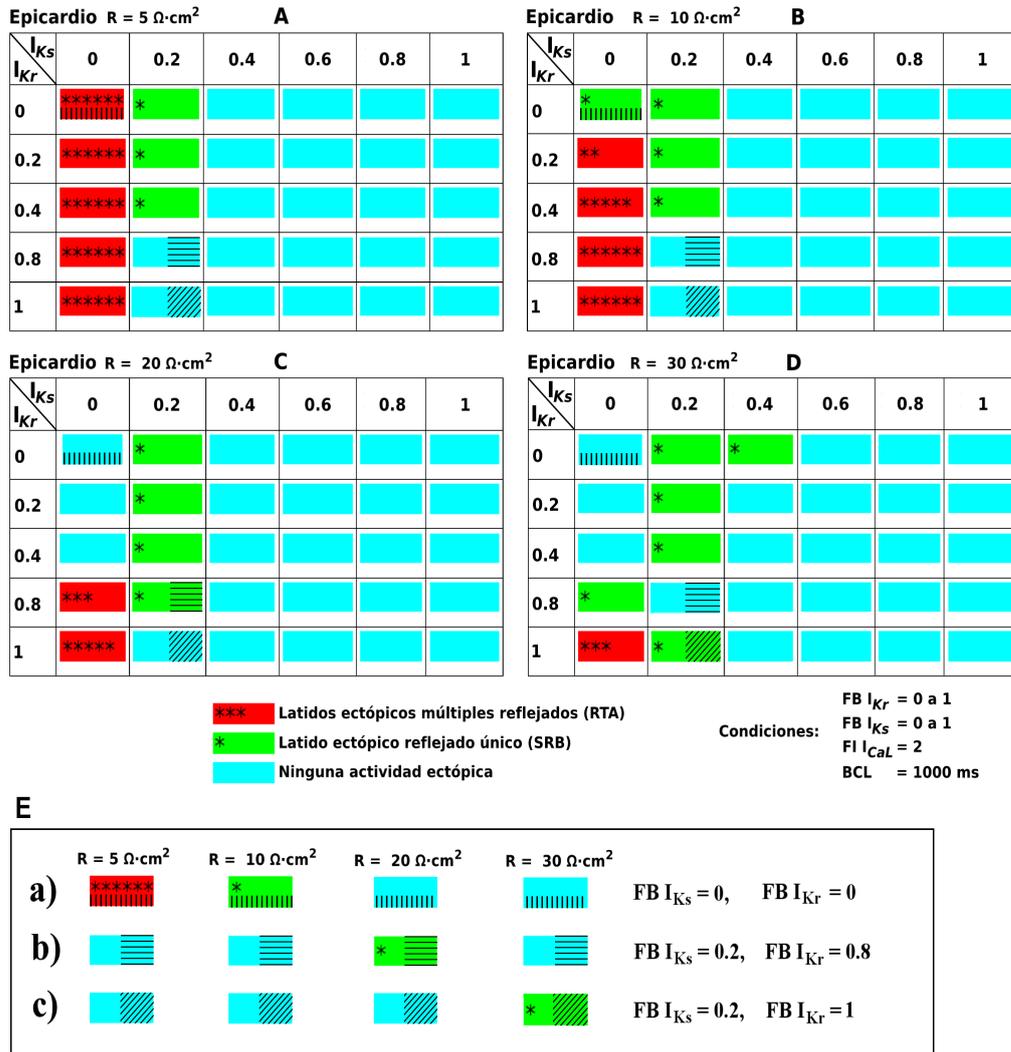


Figura 4.15 Resumen del efecto del incremento de la resistencia de acoplamiento (R) entre los segmentos del modelo. Se muestran los resultados de las simulaciones para cuatro valores de R : 5, 10, 20 y $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Los segmentos de la fibra se componen de **células de epicardio** y el tiempo de simulación fue de 17 segundos.

fenómeno arrítmico sea inducido por EADs de fase 2. El sustrato dependería de las condiciones de generación de EADs, que son el bloqueo de las corrientes I_{Ks} e I_{Kr} y el incremento de la corriente I_{CaL} en un segmento de fibra ventricular, junto con el acoplamiento de este segmento anormal a otro segmento de fibra bajo condiciones normales.

En la figura 4.16 se muestra los potenciales de acción y varias corrientes para dos simulaciones, en una no se genera reflexión y en la otra se genera reflexión del tipo SRB. Los potenciales de acción para estas simulaciones también se muestran en la figura 4.13. Las condiciones fijadas en el segmento anormal del modelo fueron $\text{FB } I_{Ks} = 0.2$, $\text{FB } I_{Kr} = 1$ y $\text{FI } I_{CaL} = 2$. La resistencia de acoplamiento R se fijó en

20 y 30 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. Las corrientes consideradas son las siguientes:

1. La corriente rápida de sodio, I_{Na} . La corriente I_{Na} para el potencial de acción generado por estimulación en la célula #49 para ambas resistencias de acoplamiento es similar, con una amplitud de $-339 \mu\text{A}/\mu\text{F}$. En las células #99 y #100, la corriente I_{Na} para el AP estimulado es mayor cuando R igual a 20 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, aunque la amplitud se reduce a $-282 \mu\text{A}/\mu\text{F}$. En la célula #107 la amplitud de I_{Na} aumenta a un valor de $-346 \mu\text{A}/\mu\text{F}$. Con respecto al potencial de acción ectópico, la corriente I_{Na} tiene una amplitud muy pequeña pero se va incrementando en la dirección de propagación del potencial reflejado, para R igual a 30 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. En las células #99, #98 y #97 este incremento es notorio. La corriente rápida de sodio en la célula #49 del segmento normal para el AP reflejado tiene una amplitud de $-327 \mu\text{A}/\mu\text{F}$, valor similar al obtenido para I_{Na} del AP estimulado (panel B de la figura 4.16).
2. La corriente de calcio de los canales tipo L, I_{CaL} . La corriente I_{CaL} se reactiva cuando se genera reflexión ($R = 30 \Omega\cdot\text{cm}^2$). La reactivación ocurre en la célula #109 con un pico de corriente que se incrementa en sentido opuesto a la dirección de propagación del AP estimulado. En el panel C de la figura 4.16 se muestran las gráficas para I_{CaL} para 4 células. En la célula #107 el pico de corriente de la reactivación se muestra amplificado. En la célula #100 la forma de onda de I_{CaL} para los APs estimulado y reflejado es similar, aunque con amplitud diferente. Para una $R = 20 \Omega\cdot\text{cm}^2$ en las cuatro células no se reactiva I_{CaL} , que corresponde a la simulación donde no se generó reflexión.
3. Corrientes del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y de la bomba Na^+/K^+ . Las corrientes I_{NaCa} e I_{NaK} también se reactivan cuando se generan latidos ectópicos reflejados. En los paneles D y E de la figura 4.16 se muestran las gráficas para estas corrientes para las células #49, #99, #100 y #107. La forma de onda de la reactivación de I_{NaCa} en la célula #107 presenta un pico de corriente mayor que el observado para la corriente I_{NaK} . En la célula #49, la forma de onda y amplitud para ambas corrientes es similar para los APs estimulado y reflejado.
4. Corriente axial, I_{ax} . En la célula #107 se observa un pico de corriente cuando se genera la EAD. En las células #99 y #100 también se observa un pico de corriente, pero negativo. La amplitud del pico de corriente se incrementa y su duración se reduce en sentido opuesto a la dirección de propagación del AP estimulado. En la célula #49 la amplitud y duración del pico de corriente son similares para los APs estimulado y reflejado. Sin embargo, la amplitud es opuesta para el AP reflejado, indicando que la dirección de propagación del AP reflejado es opuesta a la del AP estimulado (panel E de la figura 4.16).

Las simulaciones con el modelo 1D de reflexión indican que la reactivación de algunas corrientes debido al incremento del acoplamiento entre los segmentos

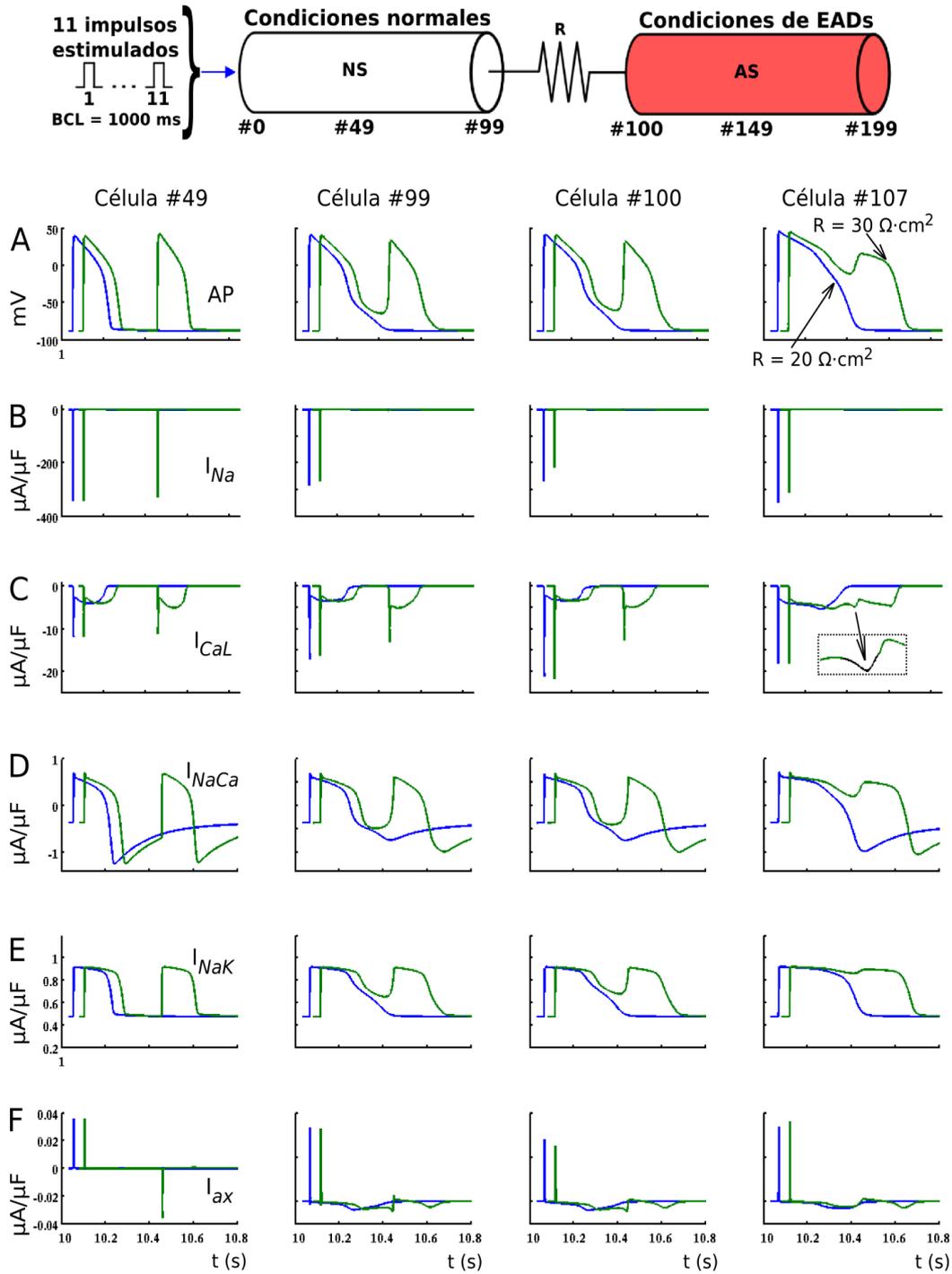


Figura 4.16 Potencial de acción y corrientes iónicas para las células #49 y #99 del segmento de fibra bajo condiciones normales y las células #100 y #149 del segmento de fibra bajo condiciones que favorecen la generación de EADs de fase 2. Las condiciones para la generación de EADs fueron: FB $I_{Ks} = 0.2$, FB $I_{Kr} = 1$ y FI $I_{CaL} = 2$. La resistencia de acoplamiento R se fijó en 20 y 30 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ en las simulaciones realizadas. Las gráficas para $R = 30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ se desplazaron 50 ms.

de fibra del modelo está relacionada con la generación de potenciales ectópicos reflejados inducidos por EADs de fase 2 en fibras ventriculares. La corriente que se reactiva en primer término es la corriente de calcio tipo L (la reactivación está señalada en el panel C de la figura 4.16). El sustrato para los potenciales ectópicos reflejados estaría determinado por las condiciones de generación de EADs y el mecanismo de disparo podría ser el incremento del acoplamiento entre los segmentos de fibra. Los resultados también indican que la combinación de sustrato y mecanismo de disparo podrían provocar tres casos: latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA), un latido ectópico reflejado único (SRB) y ninguna actividad ectópica.

La importancia del acoplamiento eléctrico no sólo se observa en el fenómeno de reflexión cardiaca, sino también vamos a demostrar su influencia en procesos arrítmicos de bloqueo en la conducción y reentradas en la fase 1B de arritmias ventriculares inducida por isquemia.

4.2. Efecto arritmogénico de la isquemia ventricular 1B

Las arritmias ventriculares generadas por eventos de isquemia ocurren en dos fases, 1A y 1B. La fase 1B de arritmias ventriculares se produce de 15 a 45 minutos después del inicio de episodios de isquemia regional. La incidencia de extrasístoles ventriculares, taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular durante la fase 1B es similar a la observada en la fase 1A [Kaplinsky et al., 1979; Patterson et al., 1998]. Los mecanismos que inducen la fase 1B de arrítmicas ventriculares no se han determinado con precisión. Uno de los objetivos planteados en la presente Tesis Doctoral fue modelizar matemáticamente los cambios electrofisiológicos debidos a isquemia, particularmente para los observados en la fase 1B. El modelo unidimensional (1D) de isquemia regional fase 1B desarrollado, una vez probada su validez, se utilizó en simulaciones por ordenador con el propósito de estudiar los mecanismos que inducen esta fase de arritmias. Las simulaciones llevadas a cabo permitieron estudiar la influencia del desacoplamiento inducido por isquemia 1B que se produce en las células de endocardio y cómo son afectadas las características de la conducción al acoplar una fibra de Purkinje a una fibra ventricular isquémica 1B. Además, se pudo estudiar la influencia de una fibra ventricular isquémica 1B sobre la automaticidad de una fibra de Purkinje. Los modelos 1D implementados para llevar a cabo el estudio fueron: modelo de una fibra ventricular isquémica 1B, modelo de una fibra de Purkinje conectada a través de una unión Purkinje-ventrículo (PVJ) a una fibra ventricular bajo condiciones normales, modelo de una fibra de Purkinje acoplada mediante una unión Purkinje-ventrículo (PVJ) a una fibra ventricular isquémica 1B y modelo con una configuración en anillo de una fibra de Purkinje conectada por medio de dos uniones Purkinje-ventrículo (PVJs) a una fibra ventricular isquémica 1B. En el apartado 4.3 del presente capítulo se analiza la

generación de reentradas con el modelo bidimensional (2D) de Purkinje-ventrículo isquémico 1B.

4.2.1. Isquemia regional 1B en fibras ventriculares

El análisis y estudio de los mecanismos responsables de la fase 1B de arritmias ventriculares pueden auxiliarse del avance en la modelización matemática de la electrofisiología cardiaca y del incremento de las capacidades de cálculo de los ordenadores. Los modelos desarrollados hasta ahora de isquemia ventricular 1B son escasos. El modelo implementado pretende apoyar el avance en el descubrimiento de los mecanismos que provocan esta fase de arritmias. El modelo de isquemia 1B desarrollado está basado en la propuesta de Pollard et al. de 2002 [Pollard et al., 2002] al cual se le hicieron las siguientes modificaciones: se agregó un zona de borde de 1 cm (BZ), se utilizó una formulación más realista de la corriente $I_{K(ATP)}$ ([Ferrero et al., 1996]), se utilizó un tipo específico de célula de la pared ventricular (endocardio) y se agregó la modelización del desacoplamiento de las células de endocardio asociado a la fase 1B de arritmias ventriculares inducida por isquemia.

Para estudiar la validez del modelo 1D implementado se realizaron simulaciones con una fibra ventricular compuesta por células de endocardio de 3 cm de longitud (300 células). La fibra ventricular modelizada estaba compuesta de tres zonas con una longitud de 1 cm cada una: zona central isquémica 1B (CIZ1B), zona de borde (BZ) y zona normal (NZ). La zona central isquémica 1B se ajustó a los cambios electrofisiológicos debidos a hipoxia, hiperkalemia y acidosis, que ocurren en el intervalo de 15 a 45 minutos del inicio de isquemia y detallados en el apartado de métodos (ver tabla 3.3). En la zona de borde, se consideraron los cambios graduales a lo largo de 1 cm de tejido ventricular en concentraciones (concentración extracelular de potasio, concentración intracelular de sodio, concentración intracelular de ATP y concentración intracelular de ADP), corrientes iónicas (corriente de calcio de los canales tipo L, corrientes de la dinámica de calcio del retículo sarcoplásmico, corriente del intercambiador sodio-calcio y corriente de la bomba sodio-potasio) y resistencia que tienen lugar en isquemia. De acuerdo a estudios experimentales dicha zona de borde se ubica entre la zona normal y la zona central isquémica 1B. Mediante el modelo de isquemia regional 1B (mostrado en las figura 3.7 del capítulo de Métodos y repetido en la figura 4.17) se realizó un análisis de la influencia de la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) y la resistencia de la fibra ventricular (R_{endo}) en las características del potencial de acción, en las corrientes iónicas y en el factor de seguridad (SF). La fibra se estimuló en la célula #0 de la zona central isquémica 1B (CIZ1B) con un tren de 11 pulsos y un BCL de 1500 ms. Los potenciales de acción generados por el undécimo pulso se utilizaron para el análisis.

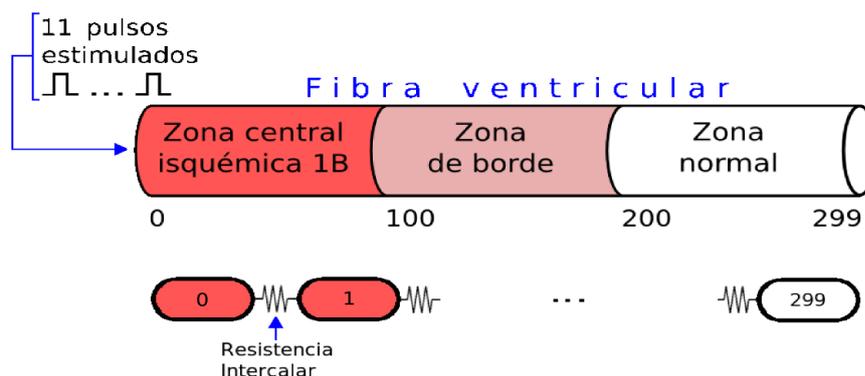


Figura 4.17 Modelo unidimensional para el estudio de isquemia regional fase 1B que consiste de una fibra ventricular compuesta por 300 células de endocardio.

4.2.1.1 Efecto de la isquemia 1B en el potencial de acción (AP)

La concentración extracelular de potasio se incrementa en la fase aguda de isquemia regional. Para estudiar el efecto del incremento de la $[K^+]_o$ en el potencial de acción se realizó una serie de simulaciones en las que la resistencia intercalar de las células del modelo se fijó en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Además, la $[K^+]_o$ se varió en un rango de 5.4 a 12 mmol/L en la zona central isquémica 1B y en la zona de borde, manteniendo los parámetros restantes del modelo de isquemia 1B constantes (mostrados en la tabla 3.3). Bajo estas condiciones, se observó una reducción en la duración y en la amplitud del potencial de acción en la zona central isquémica 1B y en la zona de borde de la fibra. La reducción fue mayor en la zona central isquémica 1B (CIZ1B). En la figura 4.18 se muestran los potenciales de acción generados por el undécimo pulso estimulado para las células #49, #149 y #249, que son las células de la parte media de las tres zonas de la fibra modelizada, para tres valores de $[K^+]_o$ (5.4, 9 y 11.7 mmol/L).

En el panel A de la figura 4.18, en la zona normal se estableció una $[K^+]_o$ de 5.4 mmol/L. En la zona de borde el límite inferior de la $[K^+]_o$ fue de 5.4 mmol/L, que se incrementó de manera lineal hasta alcanzar el límite superior de 11.7 mmol/L. En la zona central isquémica 1B la $[K^+]_o$ se mantuvo a un valor de 11.7 mmol/L. La amplitud y la duración del potencial de acción en la zona normal fueron de 124 mV y 174 ms, respectivamente. En la célula #149 de la zona de borde con una $[K^+]_o$ de 8.58 mmol/L, la amplitud se redujo a 101 mV (una disminución del 18.5%) y la duración del AP a 95 ms (reducción del 45.4%). En la célula #49 de la zona isquémica 1B la amplitud fue de 45 mV (disminución del 63.7%) y la duración del potencial de acción de 15 ms (una reducción del 91.4%).

Posteriormente, como se muestra en el panel B de la figura 4.18, en la zona normal la $[K^+]_o$ se mantuvo a un valor de 5.4 mmol/L. En la zona de borde se utilizó un valor inicial de 5.4 mmol/L que se incrementó gradualmente hasta alcanzar

los 9 mmol/L, y en la zona central isquémica 1B se fijó un valor de 9 mmol/L. La amplitud y la duración del potencial de acción en la zona de borde y en la zona isquémica 1B se redujeron en menor proporción cuando se comparan con los resultados del caso anterior. Para la célula #149 de la zona de borde, con una $[K^+]_o$ de 7.22 mmol/L, la amplitud se redujo un 13 % y la duración del AP un 28.2 %. Así en la célula #49 de la zona central isquémica 1B, se tuvo una disminución del 42.5 % y del 70.1 % para la amplitud y APD, respectivamente.

Por otra parte, en el panel C de la figura 4.18, la concentración de potasio extracelular ($[K^+]_o$) se fijó a un valor de 5.4 mmol/L en las tres zonas de la fibra ventricular. En la célula #149 de la zona de borde la disminución en la amplitud de AP fue de 6.5 %, mientras que la duración del AP se redujo un 37.4 % tomando como referencia a la zona normal. En la célula #49 de la zona central isquémica 1B, la reducción fue del 14.5 % para la amplitud y del 65 % para la duración del potencial de acción. Los resultados muestran que la influencia de la $[K^+]_o$ es mayor en la duración del AP que en su amplitud. La $[K^+]_o$ tiene una influencia importante en las características del AP en el modelo de isquemia 1B, sin embargo, los otros parámetros también influyen de manera determinante. Esto se observa en el panel C de la figura 4.18 donde el AP presentó cambios importantes a pesar de la $[K^+]_o$ se fijó a su valor de control (5.4 mmol/L). Cuando la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) se estableció a un valor mayor a 11.8 mmol/L, se observó bloqueo en la conducción en la fibra ventricular (no mostrado en la figura 4.18).

Una vez analizado el efecto de la $[K^+]_o$ en las características del potencial de acción, el estudio se enfocó al efecto del incremento de la resistencia de las células endocárdicas (R_{endo}) y la $[K^+]_o$ en la zona central isquémica 1B y en la zona de borde (CIZ1B y BZ) sobre la velocidad de conducción (CV), la amplitud (APA) y la duración (APD₉₀) del potencial de acción y el potencial de reposo (V_{rest}) de los potenciales generados por el undécimo estímulo. En las simulaciones, R_{endo} se varió en un rango de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ y la $[K^+]_o$ de 5.4 a 12 mmol/L en la zona central isquémica 1B.

En el panel A de la figura 4.19 se muestra la velocidad de conducción (CV) en función de la $[K^+]_o$ para dos valores de resistencia de la fibra (R_{endo}), de 10 y 20 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. La velocidad de conducción se calculó considerando el tiempo requerido para que el potencial de acción se propagara por las 100 células de la zona central isquémica 1B, de la célula #0 a la célula #99. La velocidad de conducción (CV) fue de 0.28 m/s para una $[K^+]_o = 5.4$ mmol/L y $R_{endo} = 10 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Cuando la concentración extracelular de potasio aumentó a 10 mmol/L, manteniendo constante el valor de R_{endo} , la CV se redujo a 0.26 m/s. A partir de una $[K^+]_o$ de 10 mmol/L, la velocidad de conducción presentó una reducción mayor. Para $[K^+]_o = 11.5$ mmol/L la velocidad de conducción disminuyó a 0.17 m/s. El incremento en la resistencia de las células de la zona isquémica 1B de la fibra ventricular ($R_{endo} = 20 \Omega \cdot \text{cm}^2$) provocó una reducción aún mayor de la velocidad de conducción, de 0.26 m/s a

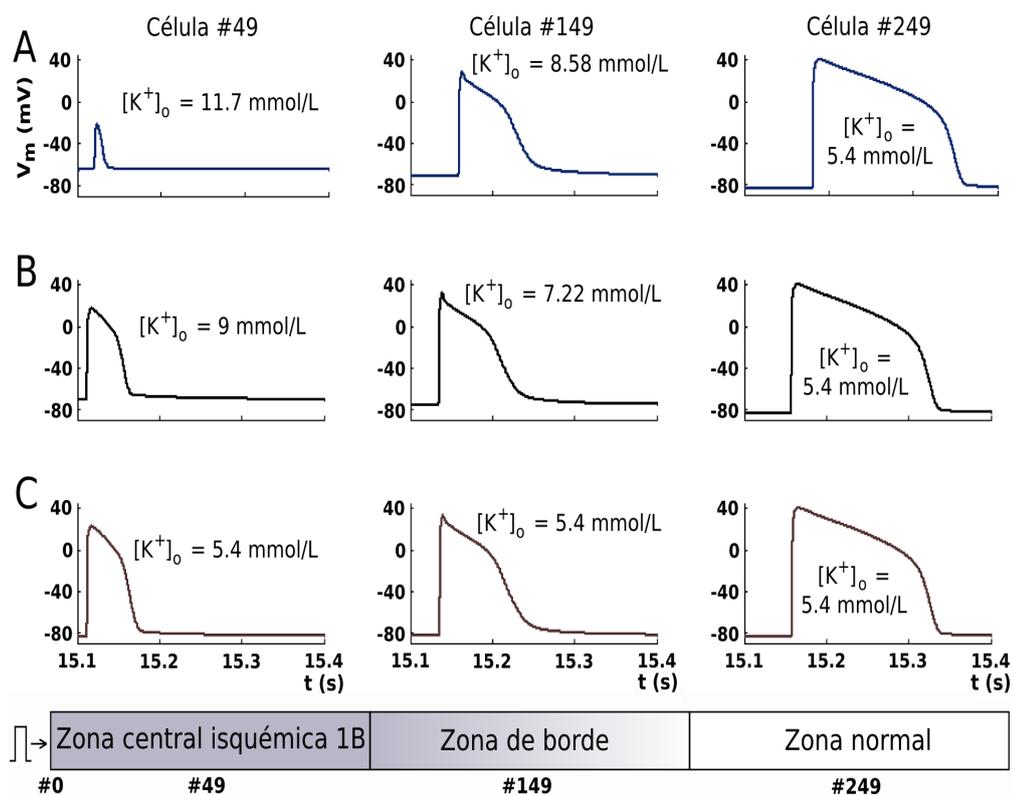


Figura 4.18 Efecto de la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) en el potencial de acción. Se utilizó el modelo unidimensional de una fibra ventricular bajo condiciones de isquemia fase 1B (más detalles del modelo en la figura 3.7). Las simulaciones se realizaron con una resistencia intercalar (R_{endo}) para las células ventriculares de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y la fibra se estimuló en la célula #0 con un tren de 11 pulsos con un BCL de 1500 ms.

0.18 m/s para $[K^+]_o = 5.4 \text{ mmol/L}$ y de 0.17 m/s a 0.11 m/s para una $[K^+]_o$ igual a 11.5 mmol/L.

La duración del potencial de acción (APD_{90}) para la célula #49 de la zona isquémica 1B se muestra en el panel B de la figura 4.19. Cuando se incrementó la concentración extracelular de potasio hasta 10 mmol/L y con una resistencia intercalar (R_{endo}) para las células ventriculares de 10 y 20 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, la duración del potencial de acción es similar. Para un valor superior a 10 mmol/L de $[K^+]_o$, un incremento en la impedancia de la zona isquémica 1B de la fibra ventricular provocó una mayor reducción en la duración del potencial de acción. De un APD_{90} de 58 ms para $[K^+]_o = 11.5 \text{ mmol/L}$ y $R_{endo} = 10 \Omega \cdot \text{cm}^2$, la duración del potencial de acción se redujo a 46 ms cuando R_{endo} se incrementó a 20 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

Por otra parte, la amplitud del potencial acción fue influenciada tanto por la concentración extracelular de potasio como por la resistencia de la fibra ventricular, tal como se muestra en el panel C de la figura 4.19. Sin embargo, la influencia de

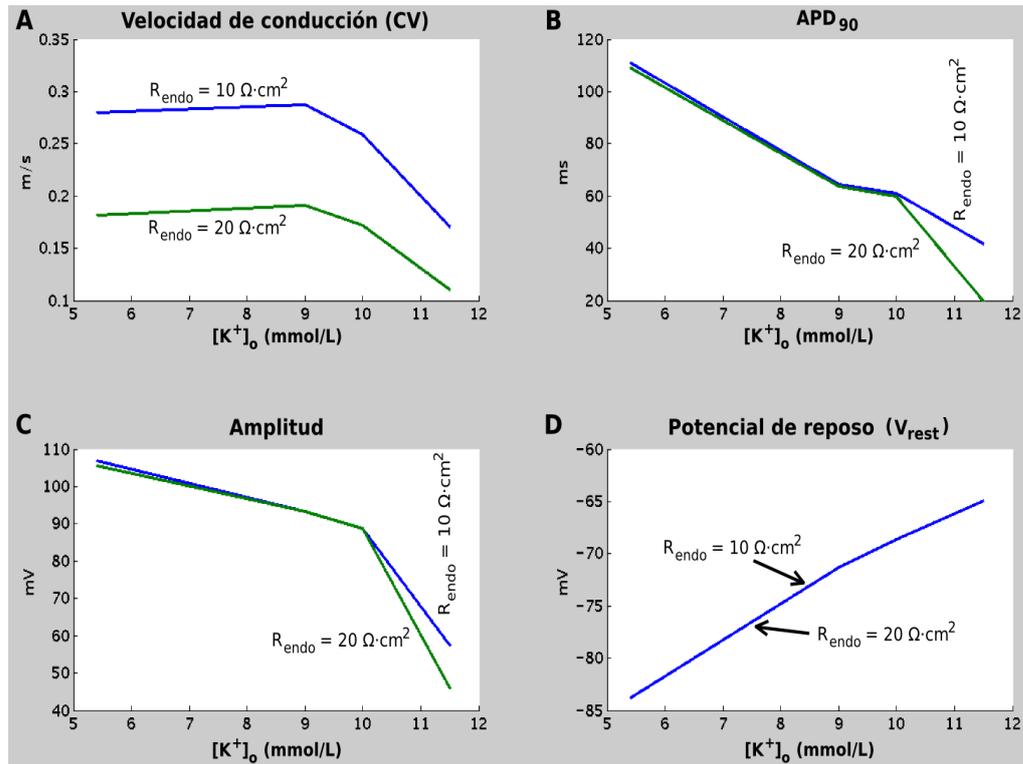


Figura 4.19 Efecto del incremento en la impedancia del tejido (R_{endo}) y de la concentración de potasio extracelular ($[K^+]_o$). **Panel A.** Velocidad de conducción (CV). **Panel B.** Duración del potencial de acción (APD_{90}). **Panel C.** Amplitud. **Panel D.** Potencial de reposo (V_{rest}).

la resistencia de la fibra fue más notoria a partir de una concentración extracelular de potasio mayor a 10 mmol/L.

Finalmente, el potencial de reposo no fue alterado por el incremento en la resistencia de la fibra ventricular (panel D de la figura 4.19). En cambio, a medida que la concentración de potasio extracelular fue aumentando, el potencial de reposo se fue haciendo menos negativo. Para una $[K^+]_o$ de 5.4 mmol/L se obtuvo un potencial de reposo de -84 mV, cuando aumentó la concentración de potasio extracelular a 11.5 mmol/L el potencial de reposo tuvo un valor de -65 mV.

El incremento de la concentración extracelular de potasio y la resistencia de las células endocárdicas, manteniendo constantes los parámetros restantes de la modelización de las condiciones de isquemia 1B en la zona central isquémica 1B y la zona de borde del modelo 1D, afecta a la duración y amplitud del potencial de acción, la velocidad de conducción y el potencial de reposo. Cuando se incrementa $[K^+]_o$, el APD_{90} y la amplitud del potencial de acción (APA) se reducen. La velocidad de conducción (CV) tiene un comportamiento diferente, para una $[K^+]_o$ de 5.4 a 9 mmol/L la velocidad de conducción tiene un ligero incremento, en cambio para

una $[K^+]_o$ mayor a 9 mmol/L se reduce rápidamente. Por otra parte, el incremento de R_{endo} provoca que se reduzcan el APD, APA y CV, la reducción es mayor a partir de $[K^+]_o$ mayor a 9 mmol/L. Al incrementarse $[K^+]_o$, también se incrementa el potencial de reposo.

4.2.1.2 Efecto de isquemia 1B en las corrientes iónicas

En este apartado se analiza el efecto de la modelización de isquemia 1B sobre las corrientes iónicas. En las simulaciones, la concentración extracelular de potasio se fijó con las condiciones mostradas en el panel A de la figura 4.18 para las distintas zonas de la fibra (en la zona central isquémica 1B, $[K^+]_o = 11.7$ mmol/L; en la zona de borde, $[K^+]_o$ varía de 11.7 a 5.4 mmol/L y en la zona normal se tiene una $[K^+]_o = 5.4$ mmol/L). La resistencia intercalar de las células del modelo (R_{endo}) se fijó en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El modelo se estimuló con un tren de 11 pulsos con un BCL de 1500 ms en la célula #0 y el análisis se realizó con las corrientes generadas por el undécimo pulso estimulado. Los parámetros restantes del modelo de isquemia 1B se mantuvieron constantes.

La figura 4.20 muestra el potencial de acción, la corriente de sodio (I_{Na}), la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) y cuatro componentes de la corriente de potasio (I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks} e $I_{K(ATP)}$). De las corrientes mostradas, cuatro de ellas disminuyeron su valor bajo las condiciones de isquemia 1B, en tanto que las corrientes I_{K1} e $I_{K(ATP)}$ aumentaron en amplitud pero disminuyeron su duración.

La corriente rápida de sodio (I_{Na}) presentó una reducción en su amplitud considerando como referencia la zona normal (valor pico de la corriente, $-369 \mu\text{A}/\mu\text{F}$), del 30.5% (valor pico de I_{Na} , $-256 \mu\text{A}/\mu\text{F}$) en la zona de borde y del 84.3% (valor pico de I_{Na} , $-58 \mu\text{A}/\mu\text{F}$) en la zona isquémica 1B. Esto se debe en gran parte a que la concentración intracelular de sodio $[Na^+]_i$ se incrementó un 50% para condiciones de isquemia 1B. El incremento de la concentración intracelular de sodio durante isquemia ha sido demostrado en estudios experimentales [ten Hove et al., 2003; El Banani et al., 2000; Xiao y Allen, 1999].

La amplitud de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) tuvo un comportamiento bifásico, aumentó en la zona de borde y disminuyó en la zona isquémica 1B. En la célula #149 de la zona de borde la amplitud aumentó un 27.6%, esto podría ser debido a las condiciones de isquemia 1B que redujeron la subida del potencial de acción (*upstroke*) lo que provocó que el tiempo de activación se incrementara para I_{CaL} en la fase 0 del potencial de acción (AP). Además, la relación I-V (corriente-tensión) en forma de campana para la corriente I_{CaL} muestra que si se reduce el potencial, esta corriente se incrementa. Ambas situaciones podrían ser la causa del incremento en I_{CaL} . Sin embargo, en la célula #49 de la zona isquémica 1B la amplitud de I_{CaL} se redujo un 57.6%, con un ancho de pulso para esta corriente muy estrecho.

De las cuatro componentes de la corriente de potasio mostradas en la figura 4.20, dos aumentaron y dos disminuyeron en la zona de borde y en la zona isquémica 1B. Las corrientes que aumentaron son la corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}) y la corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$). Las corrientes que disminuyeron son la corriente rectificadora diferida rápida de potasio (I_{Kr}) y la corriente rectificadora diferida lenta de potasio (I_{Ks}).

En el caso de I_{Kr} , en la zona de borde tuvo una reducción pequeña en su amplitud (del 9%), pero en la zona isquémica 1B su amplitud se redujo un 98% (panel E de la figura 4.20). La corriente I_{Ks} disminuyó tanto en la zona de borde como en la zona isquémica 1B. En la zona de borde la amplitud se redujo un 88% (valor pico de $-0.14 \mu A/\mu F$), en la zona isquémica 1B la disminución de la corriente fue muy grande (del 99.4%). La gran disminución de I_{Ks} debería prolongar la duración del potencial de acción (APD), ya que la disminución de esta corriente está asociada a la prolongación del APD. Sin embargo esto no ocurrió, el APD se acortó en gran medida. La corriente necesaria para repolarización que compensaría a I_{Ks} debió ser aportada entonces por la corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}) y la corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$). Ambas corrientes, I_{K1} e $I_{K(ATP)}$, aumentaron su amplitud bajo las condiciones de isquemia 1B. En los paneles D y G de la figura 4.20 se muestran estas dos corrientes. I_{K1} de un valor pico de $3.2 \mu A/\mu F$ en la célula #249 (zona normal), alcanzó un valor pico en la célula # 149 de $4.1 \mu A/\mu F$ (zona de borde) y de $4.77 \mu A/\mu F$ en la célula # 49 (zona isquémica 1B). La $I_{K(ATP)}$ aumentó un 246% (valor pico de $3.76 \mu A/\mu F$) en la zona de borde y un 296% (valor pico de $4.3 \mu A/\mu F$) en la zona central isquémica 1B. Estas corrientes podrían estar involucradas en la repolarización rápida de las células endocárdicas bajo condiciones de isquemia 1B.

El incremento en la concentración de sodio intracelular afectó a la corriente del intercambiador sodio-calcio y a la corriente de la bomba sodio-potasio en la zona isquémica 1B y en la zona de borde de la fibra, tal como se muestra en la figura 4.21. En el panel A de la figura 4.21 se muestran los potenciales de acción para las células centrales de las tres zonas de la fibra. La corriente del intercambiador sodio-calcio es afectada (panel B figura 4.21) en su duración y en su amplitud. La amplitud de la corriente del intercambiador sodio-calcio osciló entre $+0.5$ y $-0.4 \mu A/\mu F$ aproximadamente, en la zona central isquémica 1B. En la zona de borde, la amplitud aumentó y la oscilación fue entre $+0.6$ y $-1.1 \mu A/\mu F$.

En el panel C de la figura 4.21 se observa que la amplitud de la corriente de la bomba sodio-potasio tuvo una reducción muy grande, su amplitud fue menor a $0.1 \mu A/\mu F$ en la zona isquémica 1B. En cambio, en la zona de borde la amplitud tuvo una reducción menor, oscilando entre 0.25 y $0.1 \mu A/\mu F$.

Las condiciones de isquemia 1B afectan a las corrientes iónicas de las células endocárdicas de la zona central isquémica 1B y de la zona de borde. Algunas

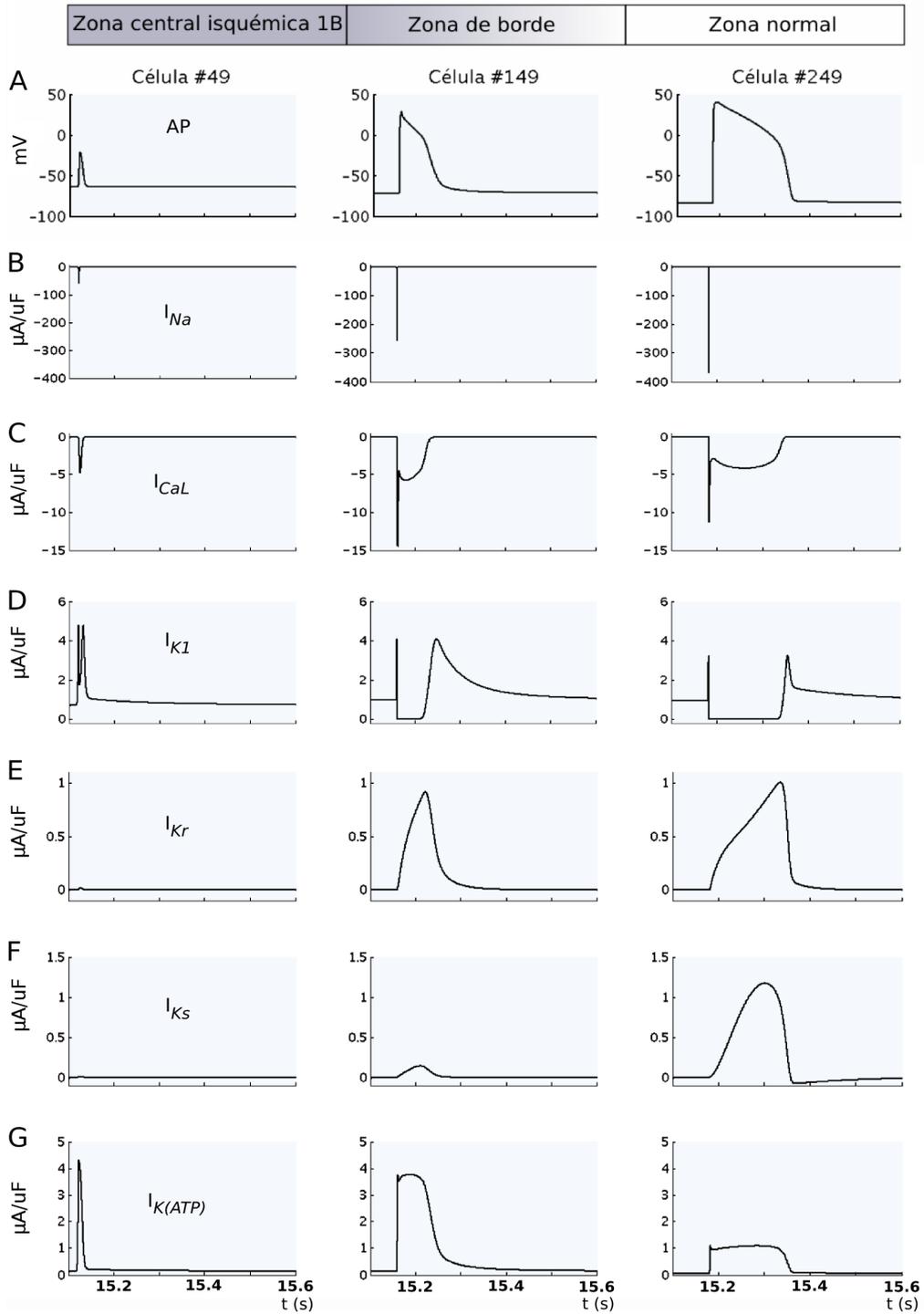


Figura 4.20 Corrientes iónicas obtenidas en las células #49, #149 y #249 que corresponden a la parte central de las diferentes zonas de una fibra bajo condiciones de isquemia 1B. Los valores utilizados para $[K^+]_o$ y $[Na^+]_i$ fueron de 11.7 y de 15 mmol/L en la zona central isquémica 1B. La resistencia intercalar (R_{endo}) en todas las células ventriculares de la fibra fue de $5 \Omega \cdot cm^2$.

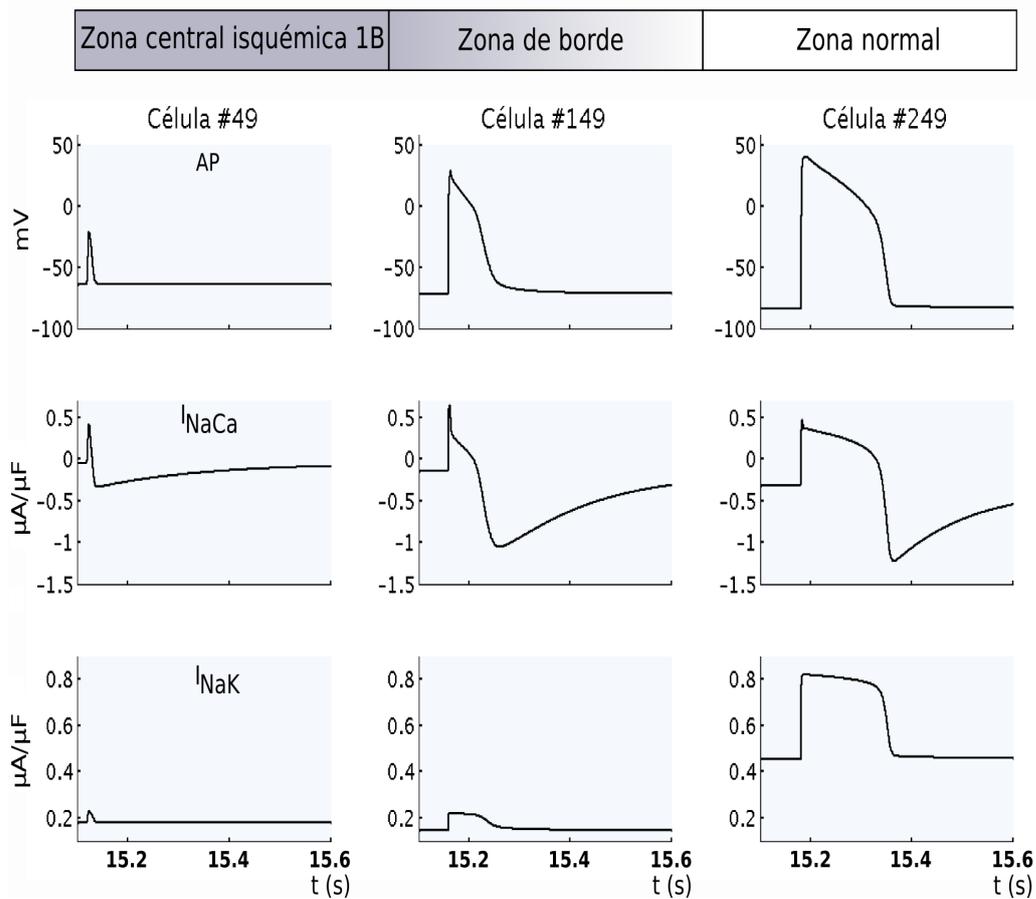


Figura 4.21 Potencial de acción y corrientes del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa}) y de la bomba sodio-potasio (I_{NaK}) para las tres zonas de la fibra bajo isquemia 1B.

corrientes se reducen (I_{Na} , I_{CaL} , I_{Kr} e I_{Ks}) y otras aumentan (I_{K1} e $I_{K(ATP)}$) en amplitud en la zona central isquémica 1B. La alteración de las corrientes iónicas inducida por isquemia 1B reduce drásticamente la duración del potencial de acción en la zona central isquémica para concentraciones extracelulares de potasio elevadas.

4.2.1.3 Efecto de la isquemia fase 1B en el factor de seguridad (SF)

La propagación de potenciales en fibras cardiacas presenta una dependencia importante de la razón entre la corriente disponible (fuente) para excitar las células vecinas y la corriente requerida (sumidero) por esas células para ser excitadas. Por lo tanto, en el estudio de isquemia fase 1B se utilizó una medida cuantitativa para evaluar la conducción en las fibras bajo estudio, el factor de seguridad (SF, *Safety Factor*). El SF se estimó para diferentes concentraciones extracelulares de potasio ($[K^+]_o$) en las distintas zonas del modelo de isquemia 1B, como se muestra en la figura 4.22. El factor de seguridad tuvo un valor en la zona normal (donde la $[K^+]_o$ se fijó en 5.4 mmol/L) de aproximadamente 1.82. En la zona central isquémica 1B el factor de seguridad cambió en función de la concentración extracelular de

potasio y de la impedancia de la fibra. Cuando la $[K^+]_o$ se incrementó a 9 mmol/L en la zona central isquémica 1B, el factor de seguridad se redujo muy poco (a 1.755) comparado con el factor de seguridad para una $[K^+]_o$ de 5.4 mmol/L que fue de 1.76. El incremento a 11.5 mmol/L de la $[K^+]_o$ provocó que el factor de seguridad disminuyera de manera significativa, a 1.39. En la zona de borde, el factor de seguridad aumentó de manera no lineal incluso por encima del valor del SF de la zona normal. A mayor incremento en la $[K^+]_o$, se observó un mayor valor máximo del SF en la zona de borde. En las células de la zona de borde cercanas a la zona normal, el SF se fue reduciendo a medida que las células se encontraban más cerca de la zona normal para una $[K^+]_o$ de 11.5 y 9 mmol/L. Por el contrario, cuando la $[K^+]_o$ se fijó en 5.4 mmol/L, el SF en las células de la zona de borde se fue incrementando en función de la cercanía con la zona normal. Finalmente, en las células iniciales de la zona normal que están cercanas a la zona de borde, el SF se redujo rápidamente hasta el valor calculado para tejido normal (SF = 1.82).

La estimación del factor de seguridad a lo largo de la fibra ventricular bajo condiciones de isquemia 1B es un indicador importante que permitió en los apartados siguientes evaluar las características de conducción y bloqueo de los frentes de onda de potencial en fibras de Purkinje conectadas a fibras ventriculares bajo condiciones normales e isquémicas 1B.

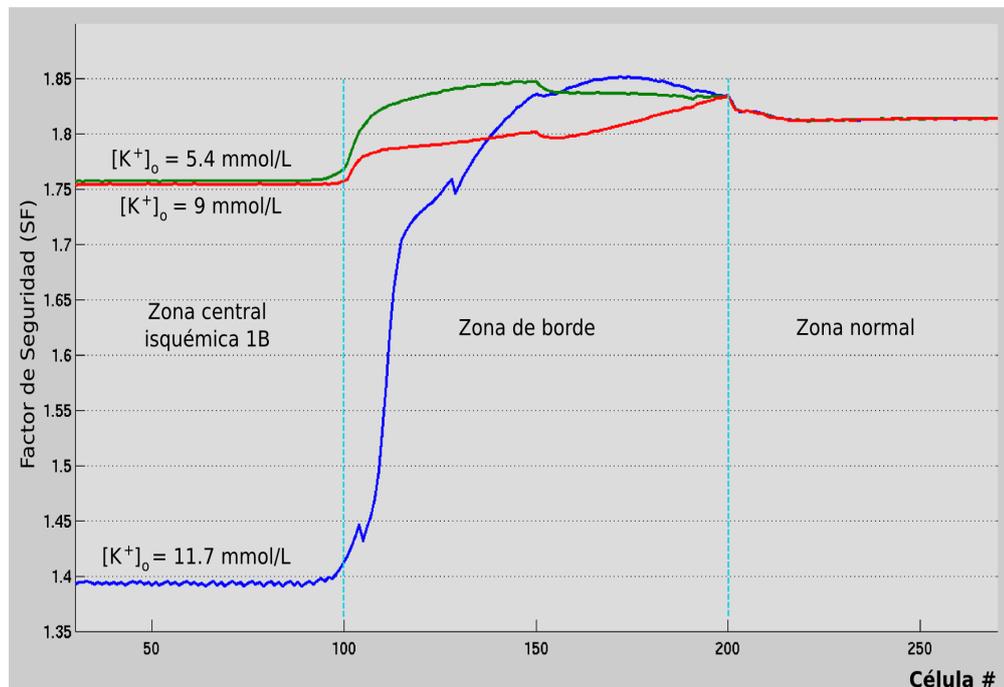


Figura 4.22 Factor de seguridad para diferentes valores de $[K^+]_o$ en las tres zonas del modelo isquémico 1B. La resistencia intercalar (R_{endo}) de las células de la fibra ventricular se fijó en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

4.2.2. Fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares bajo condiciones normales

La red de Purkinje es un elemento fundamental del sistema de conducción especializado cardiaco para lograr que los ventrículos puedan contraerse de manera efectiva. La red de Purkinje se conecta a endocardio o subendocardio en puntos específicos, conocidos como uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). Con el objeto de tener parámetros de referencia en el estudio de isquemia 1B, era necesario estudiar en primer lugar las características de la conducción de potenciales de acción en fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares bajo condiciones normales. Para llevar a cabo tal fin, se utilizó el modelo unidimensional mostrado en el panel A de la figura 4.23. El acoplamiento de la fibra de Purkinje con la fibra ventricular se realizó mediante una resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}). La longitud de la fibra de Purkinje fue de 1.5 cm (100 células) y para la fibra ventricular de 3 cm (300 células).

4.2.2.1 Lugar de autogeneración de potenciales de acción en las fibras de Purkinje

Las células de Purkinje tienen la propiedad de autoexcitación, cuando por alguna situación no reciben un pulso despolarizante originado en el nodo sinusal, pueden actuar como marcapasos de escape. También es posible que ciertas patologías como isquemia, afecten la frecuencia de autogeneración de impulsos en la red de Purkinje. Para estudiar las características de autogeneración de potenciales de acción en fibras de Purkinje se realizaron una serie de simulaciones con el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo. En las simulaciones, la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo se fijó a $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y la resistencia intercalar de las células ventriculares se ajustó a $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El valor fijado en R_{PVJ} provocó un retardo de 2.21 ms en la activación de ventrículo, retardo que se encuentra dentro del rango observado en modelos experimentales, de 1 a 8 ms. En la célula #0 de la fibra de Purkinje se aplicó un único pulso de 2 ms de duración y con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico. A continuación se generaban automáticamente potenciales de acción en la fibra de Purkinje.

Las simulaciones mostraron que la autogeneración de pulsos en la fibra de Purkinje se producía en la célula #0, como se muestra en el panel B de la figura 4.23, con una frecuencia de autogeneración aproximadamente de 0.6 Hz o 36 pulsos por minuto. En el panel B de la figura 4.23 se muestra el décimo potencial de acción autogenerado. El potencial de acción autogenerado producido en la célula #0 se propagaba al resto de las células de la fibra de Purkinje, por la unión Purkinje-ventrículo y finalmente por las células de la fibra ventricular. El retardo en la propagación del potencial de acción observado en las células de la fibra indicaba la dirección de propagación. En el panel B de la figura 4.23 se muestran los potenciales de acción para diferentes células de la fibra de Purkinje, donde es observado

este retardo. El último potencial de acción de la figura corresponde a una célula de la fibra ventricular.

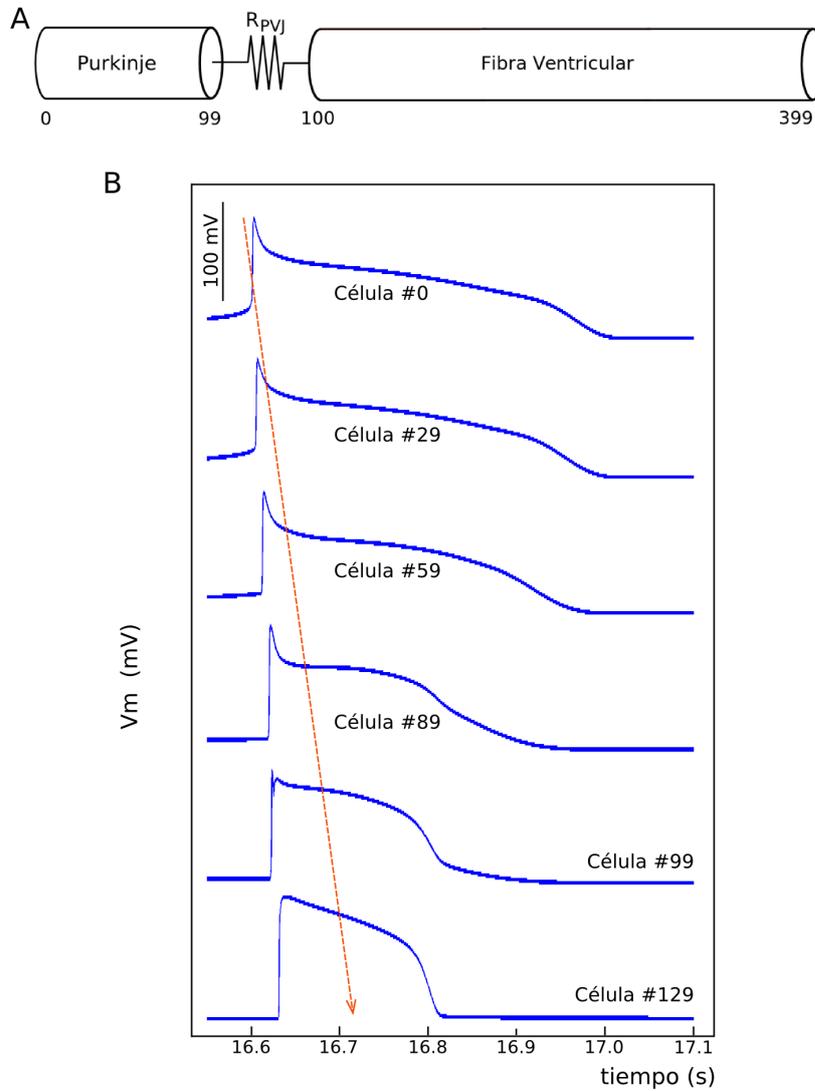


Figura 4.23 Estudio de la autogeneración de pulsos en fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares. **Panel A.** Modelo unidimensional empleado. **Panel B.** Potenciales de acción en diferentes células del modelo. El último potencial de acción mostrado corresponde a una célula de la fibra ventricular.

Las simulaciones muestran que a medida que las células de Purkinje están más cerca de la fibra ventricular, la duración del potencial de acción (APD) se va haciendo más corta. El potencial de acción de la célula #99 de la fibra de Purkinje tiene un APD similar a las células de la fibra ventricular. Por otra parte, la duración de la espiga (fase 1 de repolarización) que es característica en los potenciales de acción de las células de Purkinje y que se presenta cuando las células inician su re-

polarización, se va reduciendo a medida que las células de Purkinje se encuentran más cerca de la unión Purkinje-ventrículo (PVJ).

4.2.2.2 Retardo debido a la unión Purkinje-ventrículo (PVJ)

La conducción de Purkinje a ventrículo (P-V) es fundamental en la secuencia de excitación cardiaca. La red de Purkinje se acopla a endocardio en sitios discretos llamados uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). La activación de endocardio presenta un retardo que de acuerdo a datos experimentales es de 1 a 8 ms [Veenstra et al., 1984; Huelsing et al., 2003], por lo tanto la conducción es discontinua en las uniones. En otra serie de simulaciones, se utilizó el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo mostrado en el panel A de la figura 4.23 para obtener el retardo en la activación de endocardio en función del valor de resistencia de la unión Purkinje-ventrículo. En las simulaciones se fijaron 4 valores diferentes para la resistencia de unión Purkinje-ventrículo R_{PVJ} (12, 16, 18 y 20 $\Omega \cdot \text{cm}^2$). El retardo obtenido se contrastó con datos experimentales para comprobar que se encontraba dentro del rango obtenido por métodos experimentales. La fibra estimuló en la célula #0 con un tren de 11 pulsos con 2 ms de duración, una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y un BCL de 1500 ms. La resistencia intercalar de las células ventriculares se ajustó a 5 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ (valor de control). En la figura 4.24 se muestran los potenciales de acción obtenidos para el undécimo pulso estimulado en la última célula de Purkinje (célula #99) y la primera célula ventricular (célula #100). Entre estas dos células se ubica la unión Purkinje-ventrículo en el modelo desarrollado.

Cuando R_{PVJ} se fijó a un valor de 12 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, el retardo en la propagación de Purkinje a ventrículo fue de 1.36 ms (panel A de la figura 4.24). Cuando la R_{PVJ} se incrementó, el retardo fue mayor. Para una R_{PVJ} de 16 y 18 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ los retardos obtenidos fueron 2.21 y 2.99 ms respectivamente (panel B y C de la figura 4.24). Para una R_{PVJ} igual a 20 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ lo que ocurrió fue bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo (no mostrado en la figura 4.24). Para este último caso sólo se observaron pequeñas despolarizaciones en las primeras células de la fibra ventricular. Las despolarizaciones no alcanzaban el umbral y no se generaban potenciales de acción. El bloqueo en la conducción se produjo a partir de este valor de R_{PVJ} .

La amplitud de la espiga (fase 1 de la repolarización) de los potenciales de acción de Purkinje al inicio de la repolarización se incrementó en función del aumento del valor de R_{PVJ} . La duración del potencial de acción (APD) de las células de Purkinje tuvo la misma tendencia, a mayor R_{PVJ} mayor APD. El APD de las células ventriculares tuvo un valor cercano al APD de las células de Purkinje próximas a la unión Purkinje-ventrículo (PVJ), de aproximadamente 186 ms para células ventriculares y de 237 ms para células de Purkinje, para una R_{PVJ} de 16 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

De acuerdo a los resultados, el valor de control más adecuado para la resistencia de unión Purkinje-ventrículo es 16 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. Con este valor se obtuvo un retardo de

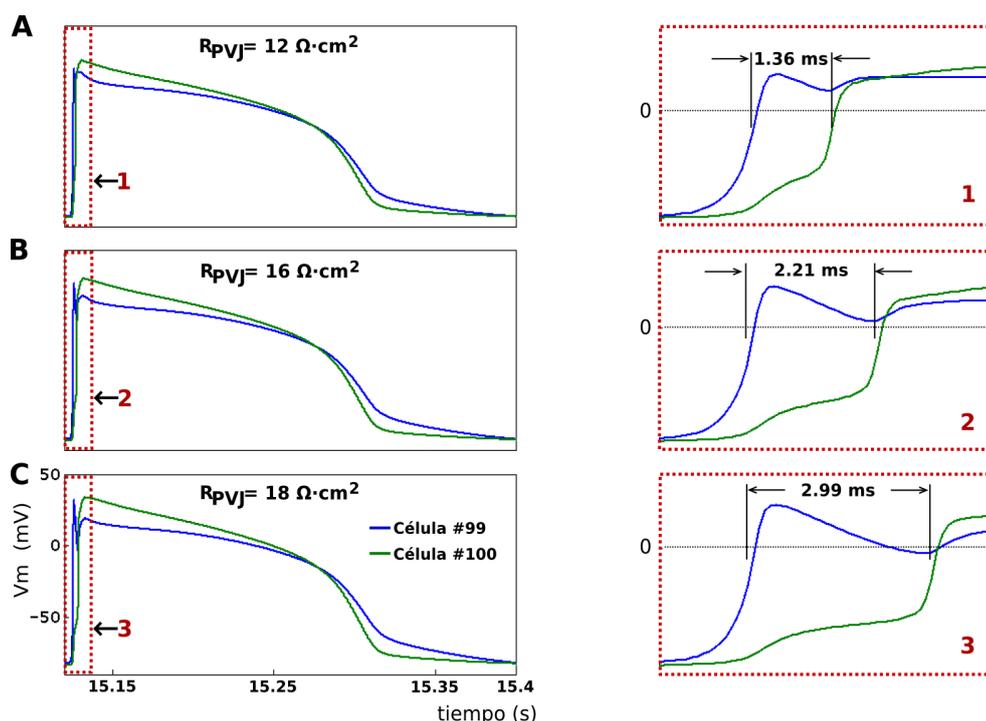


Figura 4.24 Retardo en la conducción de Purkinje a ventrículo (P-V) para diferentes valores de resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}). Los potenciales de acción mostrados fueron generados por el undécimo estímulo aplicado a la célula #0 del modelo.

2.21 ms que se encuentra dentro del rango de estudios experimentales y por otra parte, tenemos la certeza de que la conducción P-V se llevará a cabo.

4.2.2.3 Efecto de la R_{PVJ} en la conducción Purkinje-ventrículo

En el apartado anterior se obtuvo el retardo en la conducción de Purkinje-ventrículo (P-V). Además, se determinó que una R_{PVJ} igual a $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$ produce bloqueo en la conducción. Para evaluar cuándo se produce conducción o bloqueo de una manera más precisa, en este apartado se obtiene el factor de seguridad (SF) a lo largo de la fibra. El modelo unidimensional (panel A de la figura 4.23) se estimuló con un tren de 11 pulsos con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico, duración de 2 ms y BCL de 1500 ms. Para el cálculo del SF se consideró el potencial de acción generado por el undécimo estímulo.

El SF obtenido para las células iniciales de la fibra de Purkinje fue de 2.5 para los distintos valores de R_{PVJ} (12, 16, 18 y $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$). A medida que las células de Purkinje estuvieron más cerca de la unión, el SF se redujo. En la última célula de Purkinje el SF se comportó de manera diferente, presentó un pico antes de reducirse drásticamente. Este comportamiento debe a la resistencia de la unión y a la característica de conducción discontinua de la interfaz Purkinje-ventrículo.

Esto concuerda con estudios que han mostrado que la unión Purkinje-ventrículo es una zona con factor de seguridad bajo para la propagación de pulsos eléctricos [Overholt et al., 1984]. El SF en las células de endocardio aumentó a medida que las células se encontraban más lejos de la unión hasta estabilizarse en 1.82 (paneles A, B y C de la figura 4.25).

Cuando se fijó una R_{PVJ} de $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el SF de las células ventriculares disminuyó a un valor por debajo de 1. Esto significó que falló la propagación de potenciales de acción a través de las células de la fibra ventricular, lo cual reafirma el bloqueo en la conducción obtenido en simulaciones anteriores para este caso (panel D de la figura 4.25). Con respecto al factor de seguridad en la fibra de Purkinje, no tuvo cambios significativos como puede observarse el panel D de la figura 4.25, sólo en la fibra ventricular el SF fue menor a 1.

Las simulaciones realizadas mostraron que el valor de R_{PVJ} podría determinar la conducción o bloqueo en la interfaz Purkinje-ventrículo. El incremento en la resistencia de la unión aumenta la probabilidad de que ocurran bloqueos en la propagación de Purkinje a ventrículo (P-V). En la serie de simulaciones llevadas a cabo no se estudió la propagación de ventrículo a Purkinje (V-P), que permitiría analizar las condiciones de bloqueo unidireccional y bidireccional en las uniones. En análisis se realizará posteriormente, con el modelo de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B.

En un estudio con un modelo computacional de un haz de fibras de Purkinje acoplado mediante una unión Purkinje-ventrículo a tejido ventricular, Boyle y Vigmond [Boyle y Vigmond, 2010] estimaron el factor de seguridad para Purkinje de aproximadamente de 3 y de 1.77 para ventrículo. Los valores obtenidos en el presente estudio fueron de 2.5 para Purkinje y de 1.82 para ventrículo, la diferencia en el factor de seguridad podría deberse a las estructura, a los modelos matemáticos celulares que se utilizaron y al propio método de cálculo del SF.

4.2.2.4 Velocidades de conducción (CV) en Purkinje y ventrículo

Las simulaciones realizadas permitieron calcular la velocidad de conducción en la fibra de Purkinje, en la unión Purkinje-ventrículo y en la fibra ventricular para diferentes valores de R_{PVJ} . En la tabla 4.2 se muestra la velocidad de conducción para el rango de células de la #40 a #49 de la fibra de de Purkinje y para las células #240 a la #249 de ventrículo. En la distancia considerada de 0.1 cm (10 células) no hubo cambio en la velocidad de conducción cuando se incrementó el valor de R_{PVJ} . Además, también se estimó la velocidad de conducción entre la células #99 y #100, lugar donde se sitúa la unión Purkinje-ventrículo. La velocidad de conducción se reduce de 9 a 4 cm/s al aumentar R_{PVJ} . La unión Purkinje-ventrículo es considerada una zona con un factor de seguridad bajo, por lo que la reducción en la velocidad de conducción observada en las simulaciones confirma esa característica

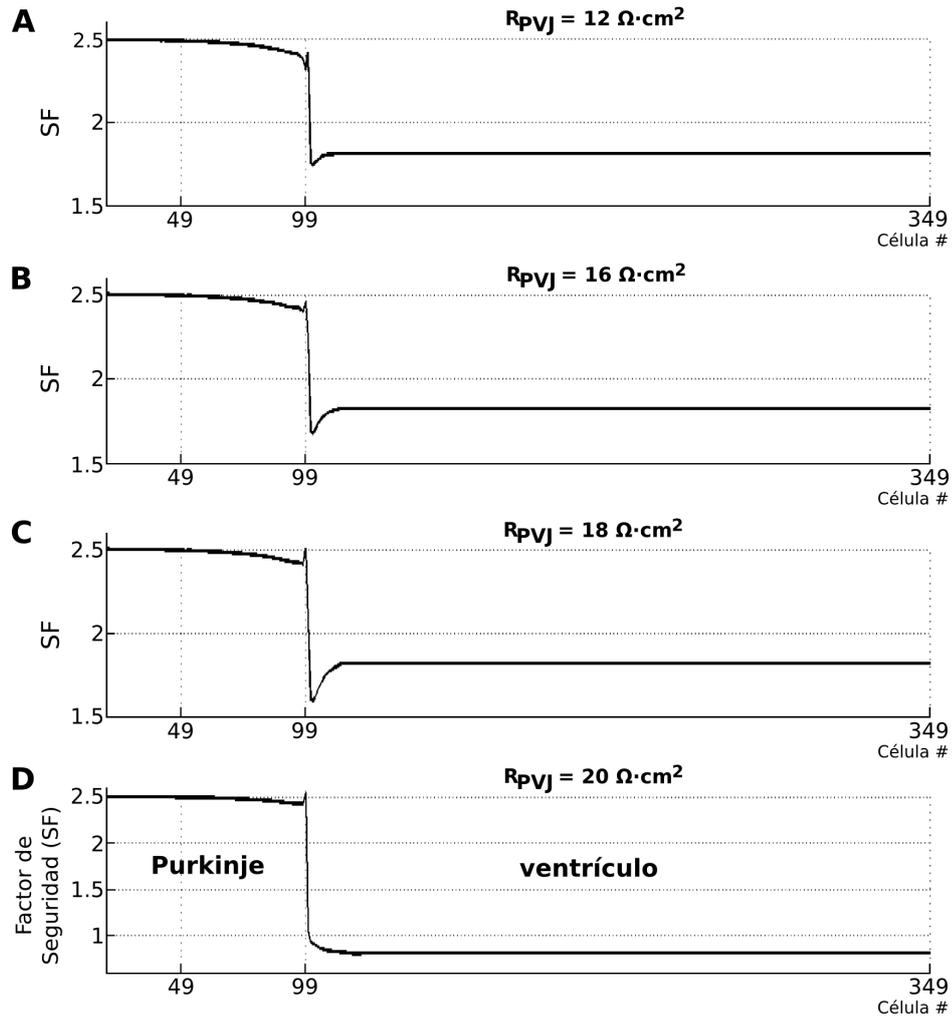


Figura 4.25 Factor de seguridad (SF) calculado para el modelo unidimensional de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular bajo condiciones normales para 4 valores de resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}). **Panel A:** $R_{PVJ} = 12 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B:** $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel C:** $R_{PVJ} = 18 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel D:** $R_{PVJ} = 20 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

de las uniones. La velocidades de conducción para Purkinje y para ventrículo fueron de 59 y de 45 cm/s, respectivamente. Estos valores están dentro del rango de velocidades de conducción obtenidos mediante estudios experimentales. Para el caso de una resistencia de unión Purkinje-ventrículo de $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$ se obtuvo bloqueo en la conducción.

4.2.3. Acoplamiento Purkinje-ventrículo isquémico fase 1B

El modelo desarrollado de isquemia 1B para fibras ventriculares se utilizó en la implementación de otro modelo unidimensional. Este modelo era necesario para estudiar la influencia de fibras ventriculares bajo condiciones de isquemia 1B sobre las características electrofisiológicas de fibras de Purkinje. Una nueva serie de si-

Tabla 4.2 Velocidad de conducción en algunas células del modelo unidimensional de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular bajo condiciones normales.

R_{PVJ}	Rango de Células		
	Purkinje #40 - #49	Unión P-V #99 - #100	Ventrículo #240 - #249
$12 \Omega \cdot \text{cm}^2$	59 cm/s	9 cm/s	45 cm/s
$16 \Omega \cdot \text{cm}^2$	59 cm/s	5 cm/s	45 cm/s
$18 \Omega \cdot \text{cm}^2$	59 cm/s	4 cm/s	45 cm/s
$20 \Omega \cdot \text{cm}^2$	59 cm/s	bloqueo	bloqueo

mulaciones se llevó a cabo con el modelo unidimensional implementado, el cual se muestra en el panel A de la figura 4.26, para estudiar las características arritmogénicas de la interacción Purkinje-ventrículo durante episodios de isquemia regional. Se considera que la red de Purkinje es una fuente arritmogénica importante para distintas arritmias cardíacas [Maguy et al., 2009]. En las simulaciones se empleó una fibra de Purkinje con una longitud de 1.5 cm (100 células). La fibra ventricular isquémica 1B estaba compuesta de tres zonas: una zona central isquémica 1B, una zona de borde y una zona normal. La longitud de cada zona de la fibra ventricular era de 1 cm. Los resultados obtenidos muestran que las condiciones de isquemia 1B producen bloqueo unidireccional a un valor mayor de R_{PVJ} , cuando se comparan con los observados en el bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo bajo condiciones normales.

4.2.3.1 Efecto de la isquemia 1B sobre la automaticidad de las fibras de Purkinje

El efecto de la fibra ventricular isquémica 1B sobre la automaticidad de las células de Purkinje se estudió con una resistencia de acoplamiento entre las fibras (resistencia de unión Purkinje-ventrículo, R_{PVJ}) de 16, 24, 32 y $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El valor de $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ en la resistencia R_{PVJ} provocó un retardo en la conducción de Purkinje a ventrículo de 2.21 ms y fue considerado como valor de control o bajo condiciones electrofisiológicas normales. La resistencia intercalar de las células ventriculares era de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, valor utilizado para control, antes de que ocurra el desacoplamiento celular inducido por isquemia de las células de endocardio. Los valores de los parámetros del modelo de isquemia 1B se fijaron de acuerdo a la tabla 3.3, excepto para la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) que se varió en un rango de 5.4 a 12 mmol/L. Para alcanzar el estado estacionario se aplicó un pulso de 2 ms de duración y con una amplitud 1.2 veces el umbral diastólico, posteriormente se dejó evolucionar el sistema hasta que se autogeneraran en la fibra de Purkinje 10 pulsos. El análisis de la automaticidad de la fibra de Purkinje se llevó a cabo considerando los potenciales de acción autogenerados octavo y noveno.

Cuando la $[K^+]_o$ se fijó al valor de control, en 5.4 mmol/L, las células de Purkinje autogeneraron potenciales de acción con una longitud de ciclo básico (BCL) de 1659 ms. En el panel B de la figura 4.26 se muestran los potenciales de acción autogenerados obtenidos en la célula #49 de la fibra de Purkinje. La duración del potencial de acción (APD) era de 352 y 351 ms para el noveno y décimo potencial de acción autogenerado. En cuanto a la velocidad de conducción, se obtuvo un valor de 60 cm/s (valor medido considerando de la célula #40 a la célula #49) de la fibra de Purkinje.

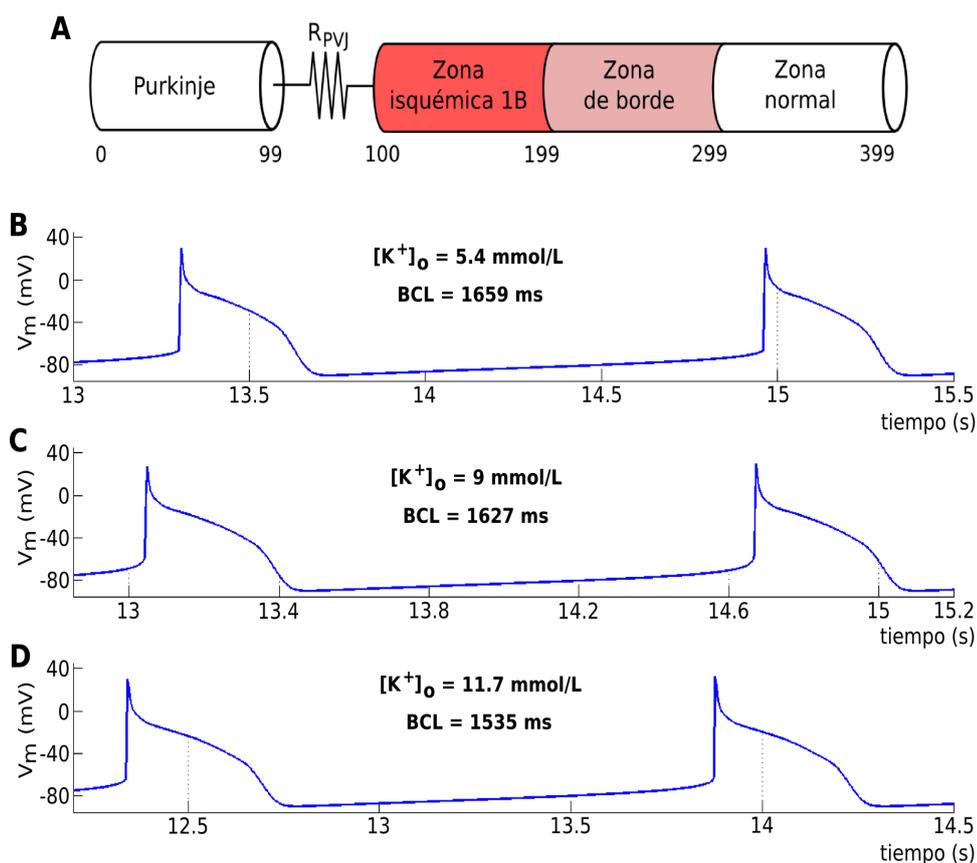


Figura 4.26 Efecto de una fibra ventricular isquémica 1B sobre la automaticidad de fibras de Purkinje. **Panel A** Modelo unidimensional utilizado en las simulaciones. **Panel B** Potenciales de acción autogenerados observados en la célula #49 del modelo y BCL obtenido para una $[K^+]_o = 5.4$ mmol/L, 9 mmol/L (**Panel C**) y 11.7 mmol/L (**Panel D**).

Posteriormente, se incrementó la concentración extracelular de potasio a un valor de 9 mmol/L en la zona central isquémica 1B. En la zona de borde el límite superior de la $[K^+]_o$ fue de 9 mmol/L y el límite inferior de 5.4 mmol/L. En la zona normal de la fibra ventricular la $[K^+]_o$ se mantuvo en 5.4 mmol/L. El incremento en la $[K^+]_o$ modificó el BCL de los potenciales de acción autogenerados en Purkinje a 1627 ms (panel C de la figura 4.26). El APD aumentó a 367 y 364 ms para los potenciales de acción autogenerados octavo y noveno. La velocidad

de conducción también sufrió un incremento obteniéndose un valor de 62 cm/s (la distancia utilizada fue de 10 células, de la #40 a la #49) en la fibra de Purkinje.

Cuando la $[K^+]_o$ se incrementó todavía más, a 11.7 mmol/L, en la zona central isquémica 1B de la fibra ventricular con la correspondiente modificación en la zona de borde, el BCL de los potenciales de acción autogenerados también se redujo más, a un valor de 1535 ms. El APD cambió a 376 y 375 ms para los potenciales de acción (octavo y noveno) autogenerados y la velocidad de conducción se mantuvo alrededor de 62 cm/s (el valor se determinó entre las células #40 y #49) en la fibra de Purkinje.

Los resultados de las simulaciones indican que el incremento de la $[K^+]_o$ en el modelo de isquemia 1B altera la automaticidad de las células de la fibra de Purkinje con una tendencia a que el BCL de los potenciales de acción autogenerados disminuya. Por otra parte, la duración de los potenciales de acción (APD) en Purkinje también es influenciada, a mayor $[K^+]_o$ mayor APD. Lo anterior se puede observar en los potenciales de acción de la célula #49 de Purkinje mostrados en la figura 4.26. Además, la velocidad de conducción se altera sólo en una zona de la fibra de Purkinje cuando se incrementa la $[K^+]_o$ en ventrículo isquémico 1B, lo cual se estudiará con más detalle en el siguiente apartado, que trata del lugar de autogeneración de pulsos en Purkinje.

Cuando la R_{PVJ} se incrementó a un valor de $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y la $[K^+]_o$ fue variada en un rango de 5.4 a 12 mmol/L, los valores obtenidos para el BCL fueron similares a los observados para una R_{PVJ} igual a $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, como se muestra en la figura 4.27. El BCL se calculó considerando el octavo y noveno potenciales de acción autogenerados en la célula #49 de Purkinje. Al incrementarse la $[K^+]_o$ el BCL de los potenciales autogenerados en Purkinje se reduce de una forma no lineal desde 1659 ms para una $[K^+]_o$ de 5.4 mmol/L hasta 1518 ms para $[K^+]_o = 12$ mmol/L. En las simulaciones realizadas con el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B un incremento del 122 % en la $[K^+]_o$ reduce el BCL de los potenciales autogenerados un 7.23 %.

En la tabla 4.3 se muestran la velocidad de conducción (CV), la duración del potencial de acción (APD_{90}) y la longitud del ciclo básico de los potenciales autogenerados (BCL_{auto}) para la célula #49 de Purkinje. En la tabla también se muestran la velocidad de conducción y la duración del potencial de acción para la célula #149 de ventrículo. Para el acoplamiento entre las fibras se utilizó tres valores de resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}). Además, en la serie de simulaciones se utilizó una resistencia de la fibra ventricular (R_{endo}) de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y una $[K^+]_o$ de 11.7 mmol/L en la zona central isquémica 1B. En el caso de $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ la CV en Purkinje fue de 62 cm/s y de 22 cm/s en la zona central isquémica 1B (CIZ1B) de la fibra ventricular. Cuando se incrementa la R_{PVJ} a 24 y $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$, la velocidad de conducción se mantuvo en Purkinje, pero en la zona isquémica 1B se

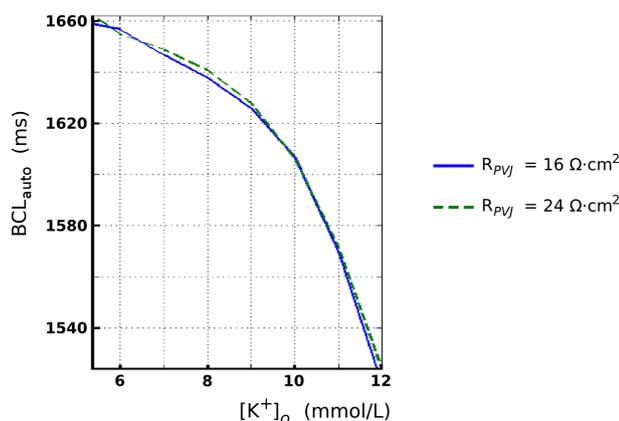


Figura 4.27 BCL de los potenciales de acción autogenerados en la fibra de Purkinje en función de la $[K^+]_o$ y la resistencia Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}).

observó bloqueo en la conducción. La duración del potencial de acción en fibras de Purkinje tiene una pequeña variación para los tres valores utilizados de R_{PVJ} (de 375 a 378 ms). Aunque el APD en ventrículo isquémico 1B es de sólo 20 ms para una $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, la propagación del frente de potencial se produjo a lo largo de la fibra ventricular. El BCL autogenerado también tuvo una ligera variación en Purkinje para los tres valores de R_{PVJ} , de 1535 a 1541 ms. El mayor efecto observado cuando se incrementó la R_{PVJ} fue el bloqueo en la conducción en la fibra ventricular para 24 y 32 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

Tabla 4.3 CV, APD_{90} y BCL_{auto} en función de R_{PVJ} para el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B con una $[K^+]_o = 11.7 \text{ mmol/L}$.

R_{PVJ} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	Purkinje (célula #49)			Ventrículo 1B (célula #149)	
	CV* (cm/s)	APD ₉₀ (ms)	BCL _{auto} (ms)	CV* (cm/s)	APD ₉₀ (ms)
16	62	375	1535	22	20
24	62	378	1536	bloqueo	bloqueo
32	62	377	1541	bloqueo	bloqueo

*La velocidad de conducción se calculó considerando una distancia de 0.1 cm, de la célula #40 a la #49 para Purkinje y de la célula #140 a la #149 para ventrículo.

4.2.3.2 Efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre el lugar de autogeneración de impulsos en Purkinje

El acoplamiento de una fibra de Purkinje con una fibra ventricular bajo condiciones de isquemia 1B provocó que el lugar de autogeneración de pulsos en las células de Purkinje fuera variable. En las simulaciones realizadas con una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular bajo condiciones normales, las células de

Purkinje presentan una despolarización creciente a medida que transcurre el tiempo, hasta que la primera célula de la fibra alcanza el umbral lo que autogenera un potencial de acción en la célula #0 que se propaga hacia las células de Purkinje vecinas para posteriormente continuar su propagación a través de la fibra ventricular (ver panel B de la figura 4.23).

Sin embargo, cuando la fibra de Purkinje se acopló a tejido ventricular isquémico 1B el pulso autogenerado no se originó en la célula #0, sino que el lugar de autogeneración cambió de acuerdo al valor de la $[K^+]_o$ utilizado en el modelo de la fibra isquémica 1B. Para estudiar este efecto se realizó una serie de simulaciones modificando la $[K^+]_o$ en un rango de 5.4 a 12 mmol/L con el modelo mostrado en el panel A de la figura 4.26.

En la figura 4.28 se muestran los potenciales de acción obtenidos en diferentes células del modelo para una $[K^+]_o$ de 11 mmol/L, una R_{PVJ} $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y una R_{endo} de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Bajo estas condiciones el pulso autogenerado se originó en la célula #70 de la fibra de Purkinje. El pulso autogenerado se propagó hacia las células iniciales de Purkinje y hacia la unión Purkinje-ventrículo (PVJ) para continuar propagándose por las células de la fibra ventricular. Las flechas en la figura 4.28 señalan las direcciones de propagación de los frentes de onda. Las células #109, #129 y #149 corresponden a la zona central isquémica 1B de la fibra ventricular.

Los resultados obtenidos con las simulaciones realizadas muestran que para valores de $[K^+]_o \leq 9$ mmol/L, el origen del pulso autogenerado fue en la célula #2 de Purkinje. En este caso, si comparamos este resultado con el obtenido con el modelo Purkinje-ventrículo normal, el origen del potencial autogenerado cambió, aunque el pulso se produjo cerca del extremo de la fibra de Purkinje. Por otra parte, el ciclo básico de los pulsos autogenerados (BCL_{auto}) de las células de Purkinje se fue reduciendo a medida que se incrementó la concentración de potasio extracelular, como ya se ha mencionado. El lugar de autogeneración de pulsos y el BCL_{auto} se muestran en la tabla 4.4 para diferentes valores de $[K^+]_o$. La estimación del BCL_{auto} se hizo considerando los pulsos 8 y 9 autogenerados. Las simulaciones mostraron que para una $[K^+]_o$ mayor a 10 mmol/L, el origen del pulso autogenerado cambió drásticamente y ahora se producía en la célula #54. Este pulso se propagó hacia la fibra ventricular (propagación anterógrada), pero también hacia las células iniciales de la fibra de Purkinje (propagación retrógrada). Si la $[K^+]_o$ seguía incrementándose, el origen del pulso mostró una tendencia a desplazarse en dirección de la unión Purkinje-ventrículo (PVJ). Con $[K^+]_o = 12$ mmol/L, el origen del impulso fue en la célula #80 de la fibra de Purkinje, aunque para este caso se produjo bloqueo en la conducción en la fibra ventricular con isquemia 1B. De hecho, se logró conducción de Purkinje a ventrículo para una $[K^+]_o$ menor a 11.8 mmol/L.

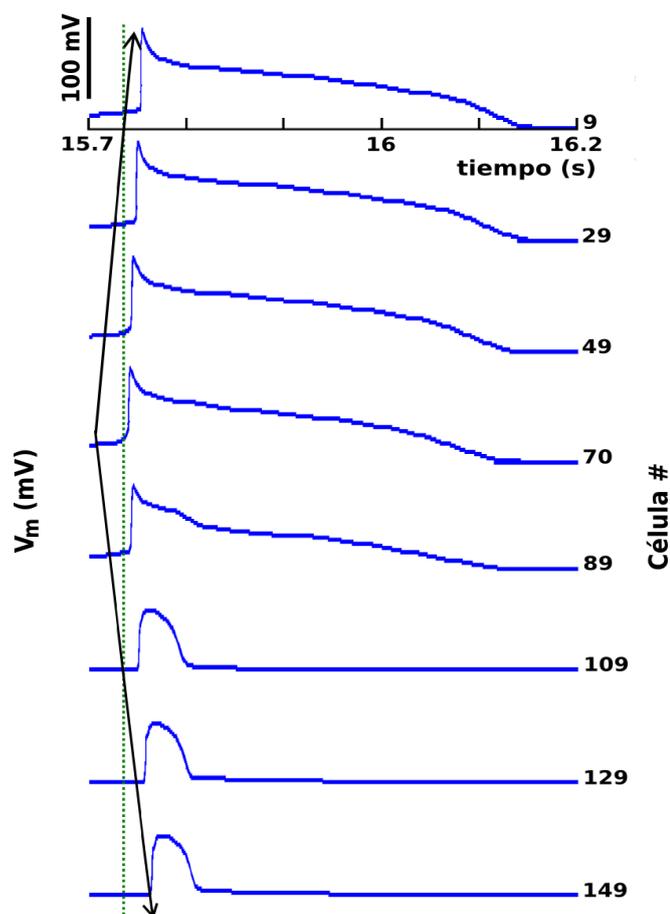


Figura 4.28 Lugar de autogeneración de pulsos en una fibra Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B. La $[K^+]_o$ se fijó en 11 mmol/L, la R_{PVJ} en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y R_{endo} en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El pulso se autogeneró bajo estas condiciones en la célula #70 de la fibra de Purkinje.

4.2.3.3 Bloqueo en la conducción del potencial de acción

Para algunos casos de la serie de simulaciones realizada se observó bloqueo en la conducción en la fibra ventricular bajo condiciones de isquemia 1B. El estudio de las características de conducción y bloqueo de potenciales requirió verificar y cuantificar la seguridad en la conducción, para este fin se calculó el Factor de Seguridad (SF) para todas las células del modelo unidimensional del panel A de la figura 4.26. En la figura 4.29 se muestran las gráficas del SF para una $[K^+]_o$ de 11.5 mmol/L y una $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, la impedancia de las células ventriculares se modificó en un rango de 5 a $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Al modelo se le aplicó un tren de 11 pulsos en la célula #0 con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y BCL de 1500 ms. El cálculo del SF se realizó considerando el undécimo pulso aplicado. En las gráficas se ha omitido el SF para las primeras 10 células de Purkinje y las últimas 10 células de ventrículo.

Tabla 4.4 Lugar de autogeneración de potenciales de acción en una fibra de Purkinje acoplada a ventrículo isquémico 1B para $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $R_{endo} = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

$[\text{K}^+]_o$ (mmol/L)	Origen del impulso (célula #)	BCL_{auto} (ms)
5.4	2	1659
6	2	1657
7	2	1647
8	2	1638
9	2	1626
10	54	1607
11	72	1570
12	80	1518

Cuando la impedancia de la fibra ventricular se ajustó a $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ el SF tuvo un valor aproximado a 1.5 en la zona central isquémica 1B, manteniéndose casi constante. En la zona de borde el SF aumentó de manera progresiva hasta alcanzar el valor de 1.82. En la zona normal el SF se mantuvo constante con un valor de 1.82. Cuando la impedancia de la fibra ventricular aumentó a $15 \Omega \cdot \text{cm}^2$, manteniendo constantes los valores de la $[\text{K}^+]_o$ y de R_{PVJ} , el SF en la zona isquémica 1B también fue mayor (aproximadamente 1.7). En la zona de borde el SF fue creciendo hasta alcanzar un valor máximo de 2.2, para después reducirse a medida que las células se localizaban más cerca de la zona normal hasta tener un valor de 1.82. En la zona normal, el SF se mantuvo constante a un valor de 1.82. Como se observa en la figura 4.29, el SF mantuvo la tendencia de aumentar en las zonas isquémica y de borde cuando la impedancia ventricular se incrementó. Pero, cuando R_{endo} se fijó en $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el SF en la zona central isquémica 1B se redujo a un valor menor a uno en la célula #178 (de ventrículo), produciéndose a partir de esa célula bloqueo en la conducción.

Cuando el valor de R_{PVJ} se incrementó a $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, manteniendo la $[\text{K}^+]_o$ en 11.5 mmol/L y con el mismo rango de variación de R_{endo} , el bloqueo en la conducción se produjo tanto a impedancias bajas como en altas de la fibra ventricular (figura 4.30). Para una R_{endo} de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el SF fue menor de 1 a partir de la célula #119 de la zona central isquémica 1B presentándose el bloqueo en la conducción. El incremento de R_{endo} a $6 \Omega \cdot \text{cm}^2$, provocó que el SF fuera mayor que 1 en las diferentes zonas de la fibra ventricular, produciéndose la propagación de los potenciales de acción a través de las células de ventrículo. La conducción se mantuvo en la fibra ventricular hasta $R_{endo} = 38 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Con R_{endo} igual a $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el SF fue menor a 1 a partir de la célula #180, produciéndose nuevamente bloqueo en la conducción en la zona central isquémica 1B de la fibra ventricular. Este comportamiento bifásico se presentó para otras combinaciones de valores de $[\text{K}^+]_o$, R_{PVJ} y R_{endo} como puede observarse en el resumen de las simulaciones mostrado en la figura 4.33.

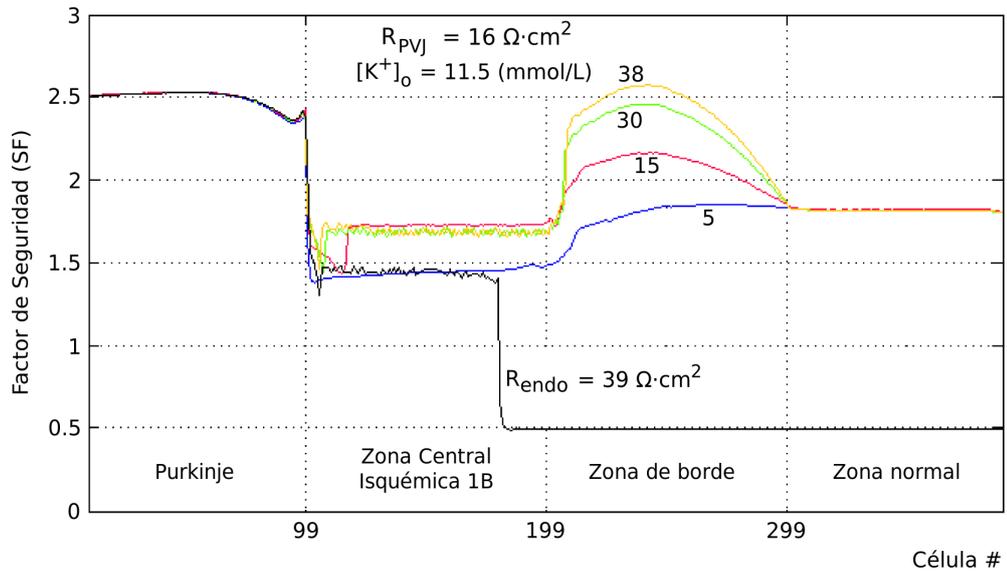


Figura 4.29 Factor de seguridad (SF) calculado para el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B para una $[K^+]_o = 11.5$ mmol/L y una $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El rango de variación para R_{endo} fue de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

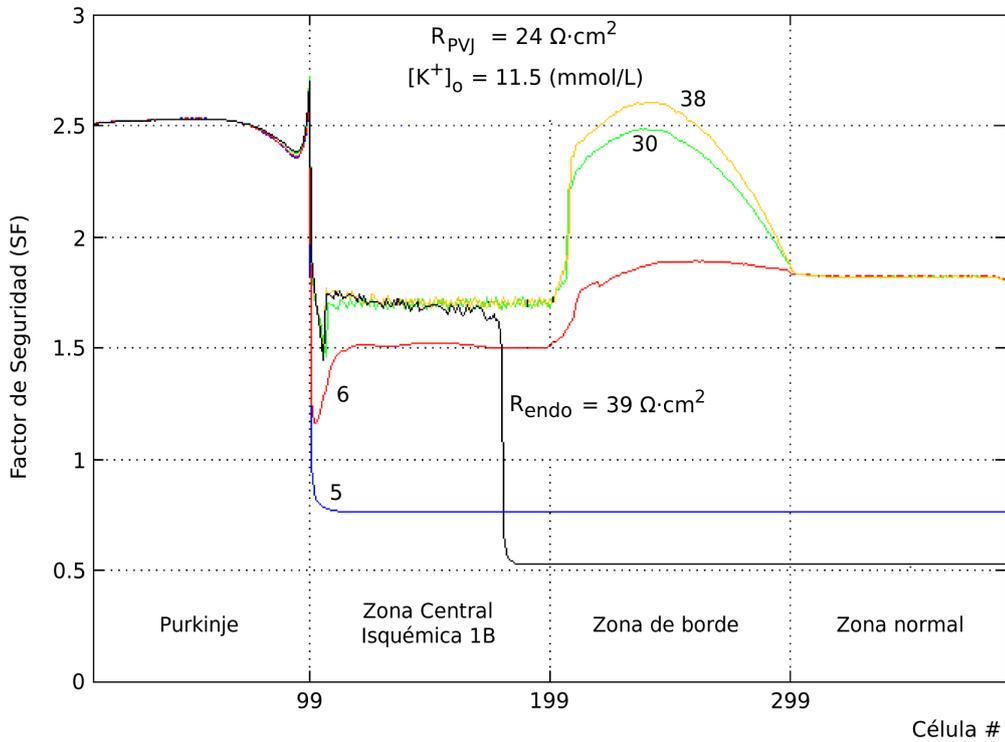


Figura 4.30 Factor de seguridad (SF) obtenido para el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B para una $[K^+]_o = 11.5$ mmol/L. El valor de R_{PVJ} se fijó en 24 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ y el rango de variación para R_{endo} fue de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

Posteriormente, se realizó otra serie de simulaciones para estudiar el efecto del incremento en la $[K^+]_o$ y en R_{endo} en las características de la conducción en la fibra ventricular isquémica 1B manteniendo constante el valor de la R_{PVJ} , en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El protocolo de estimulación para el modelo consistió de once pulsos con un BCL de 1500 ms aplicado a la célula #0 de Purkinje con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y una duración de 2 ms. El Factor de seguridad (SF) calculado para las distintas simulaciones se muestra en la figura 4.31. Con respecto a la serie de simulaciones de la figura 4.29, la $[K^+]_o$ se incrementó de 11.5 a 11.7 mmol/L en las simulaciones de la figura 4.31. La resistencia de la fibra ventricular isquémica 1B (R_{endo}) se modificó desde 5 hasta $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En un rango de 5 a $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$ de R_{endo} , el SF aumentó desde 1.39 hasta 1.48 en la zona central isquémica 1B. En la zona de borde el SF fue mayor que el obtenido en la zona central isquémica 1B, pero con una variación no lineal en las células que componen la zona (de la célula #200 hasta la #299). En la zona normal el SF tuvo un valor 1.81 y se mantuvo constante.

Para una R_{endo} de $25 \Omega \cdot \text{cm}^2$, en la fibra de Purkinje el SF tuvo el mismo valor que en simulaciones anteriores, de 2.53. En la zona central isquémica 1B el SF tuvo un valor de 1.53 hasta la célula #125, a partir de la célula #126 el SF fue menor a uno indicando que se había producido bloqueo en la conducción en la fibra ventricular. Al incrementarse R_{endo} a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ también se obtuvo bloqueo en la conducción, pero ahora a partir de la célula #117 de la zona central isquémica 1B. Los resultados muestran que una resistencia alta en la zona central isquémica 1B incrementa la probabilidad de bloqueo en la conducción. Al mismo tiempo, el incremento de la impedancia en la CIZ1B produce que el SF también aumente, lo que puede interpretarse como una mejora en la conducción. Paradójicamente llega un momento en que a pesar de que se observa un ligero incremento en el SF de las células iniciales de la zona central isquémica 1B, se produce bloqueo en la conducción a partir de alguna célula. La célula a partir de la cual se produce el bloqueo se localiza más cerca de la unión Purkinje-ventrículo si la impedancia de las células de la zona central isquémica 1B de la fibra ventricular es mayor.

En la figura 4.32 se muestran los potenciales de acción obtenidos en distintas células de la fibra para dos casos, en uno se observó conducción y en el otro bloqueo. La impedancia de la fibra ventricular (R_{endo}) se mantuvo constante en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y la R_{PVJ} se fijó en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. La $[K^+]_o$ se estableció en 11.5 mmol/L para el primer caso y en 11.7 mmol/L para el segundo. Para $[K^+]_o = 11.5 \text{ mmol/L}$, el pulso aplicado en la células #0 de Purkinje genera un potencial de acción (panel A de la figura 4.32) iniciando su propagación a través de la fibra (paneles B a E de la figura 4.32). Los potenciales de las células #0, #49 y #99 corresponden a Purkinje y fueron generados por el undécimo pulso estimulado. Los potenciales de las células #119 y #149 corresponden a la zona central isquémica 1B de la fibra ventricular. La flecha indica la dirección de propagación de los potenciales. Aunque el APD de los potenciales en la zona central isquémica 1B es muy corto, éste aumentó en la

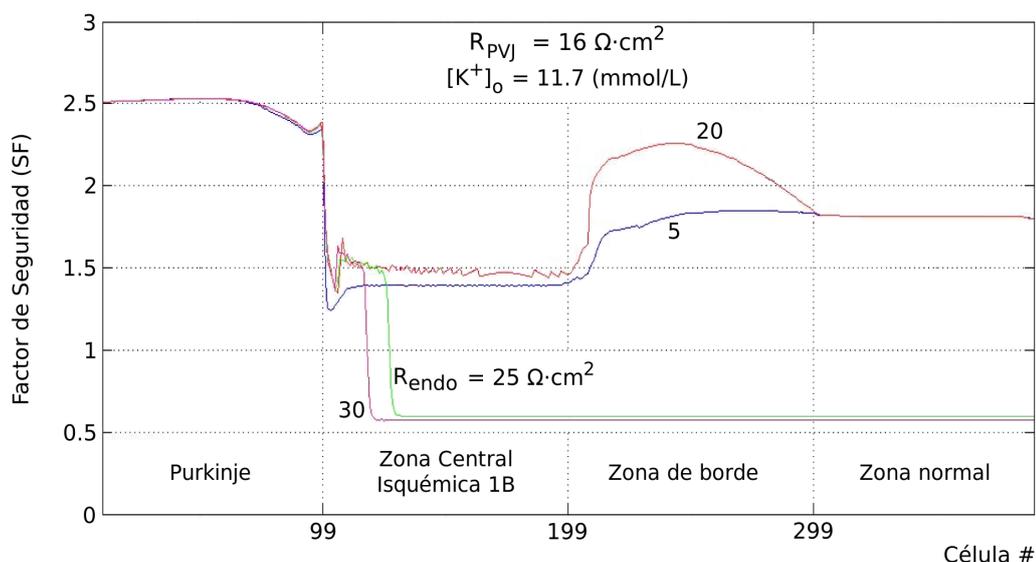


Figura 4.31 Factor de seguridad (SF) calculado para el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B para una $[K^+]_o = 11.7$ mmol/L. El valor de R_{PVJ} fue establecido en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y el rango de variación para R_{endo} fue de 5 a $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

zona de borde y en la zona normal de la fibra (no mostrados en la figura 4.32). La propagación de los potenciales se produjo a lo largo de las fibras con las condiciones establecidas. Cuando la $[K^+]_o$ se incrementó a 11.7 mmol/L, la propagación de los potenciales se llevó a cabo en Purkinje (paneles F a H de la figura 4.32). El incremento de $[K^+]_o$ produjo una repolarización más rápida con una espiga pronunciada en la célula #99 (panel H de la figura 4.32). Aunque la propagación se produjo en Purkinje, los potenciales fueron disminuyendo en amplitud en las células iniciales de la zona central isquémica hasta que la amplitud no fue suficiente para despolarizar a las células siguientes de la fibra ventricular, produciéndose el bloqueo en la conducción (paneles I y J de la figura 4.32). En la célula #119 que corresponde al panel I de la figura 4.32, sólo se produjo una pequeña despolarización no observable por la escala utilizada, pero sin alcanzar el umbral.

Los resultados muestran que el incremento en la resistencia del tejido ventricular endocárdico, la resistencia de unión Purkinje-ventrículo y la concentración extracelular de potasio debidos a isquemia fase 1B tienen influencia en la propagación de los potenciales de acción de la red de Purkinje a músculo ventricular. Mediante las simulaciones realizadas se observó que puede producirse bloqueo en la conducción debido a fibras ventriculares con impedancia baja o alta. El rango de bloqueo también es dependiente de la concentración extracelular de potasio y de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo. Por ejemplo, para una R_{PVJ} de $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[K^+]_o$ 11.7 mmol/L, el bloqueo en la conducción a resistencias bajas ocurrió en un rango de 5 a $6 \Omega \cdot \text{cm}^2$ de R_{endo} . Cuando se incrementó R_{PVJ} a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el rango de bloqueo también aumentó, de 5 a $9 \Omega \cdot \text{cm}^2$ de R_{endo} . Para ventrículo

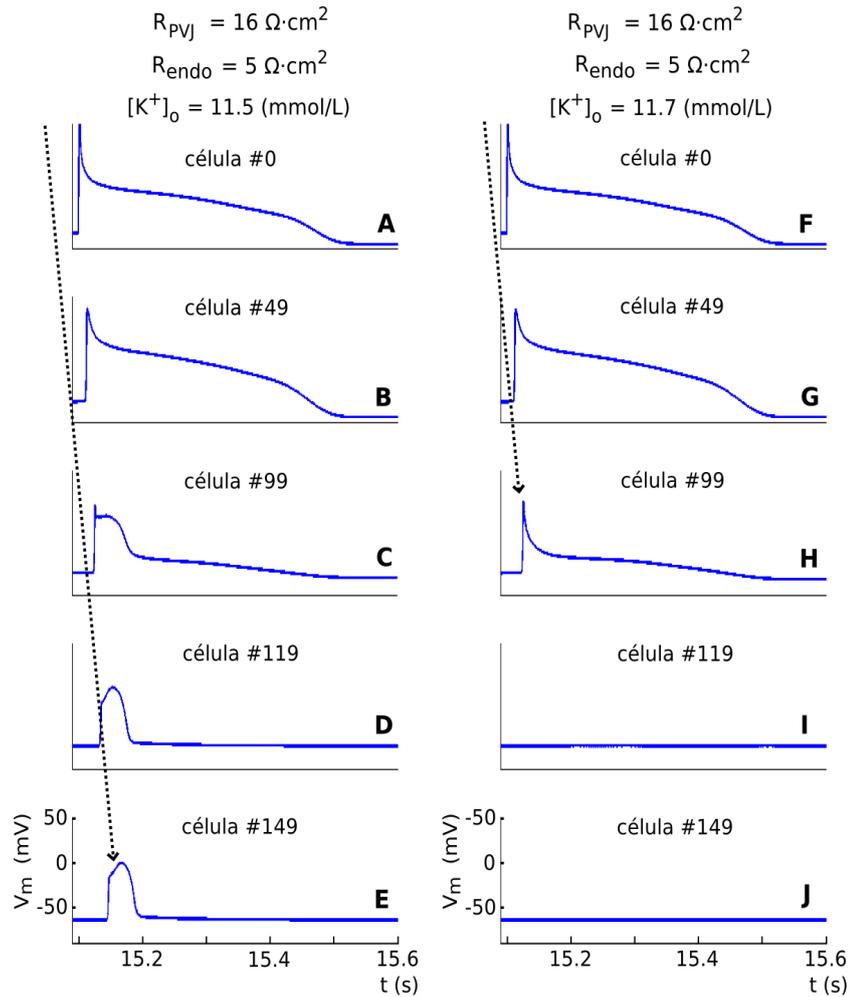


Figura 4.32 Potenciales de acción obtenidos con el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B para dos casos. Los parámetros en las simulaciones se fijaron de la siguiente manera: $R_{PVJ} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{endo} = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[\text{K}^+]_o = 11.7 \text{ mmol/L}$. En uno de los casos se produjo conducción y en el otro bloqueo. Las flechas indican la dirección de propagación de los potenciales.

isquémico 1B con una resistencia alta, el bloqueo se presentó en ambos casos para una R_{endo} mayor a $21 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Los cambios en la concentración extracelular de potasio, la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo y la resistencia de fibras ventriculares endocárdicas inducidos por isquemia 1B provocan que la conducción de Purkinje a ventrículo (P-V) presente dos comportamientos:

- a) **Monofásico (Conducción-Bloqueo).** Conducción a resistencias bajas e intermedias y bloqueo a resistencias altas de la fibra ventricular. A mayor $[\text{K}^+]_o$, menor rango de conducción. La probabilidad de se produzca un comportamiento monofásico aumenta cuando R_{PVJ} se ha incrementado menos del 50% ($R_{PVJ} \leq 24 \Omega \cdot \text{cm}^2$).

b) Bifásico (Bloqueo-Conducción-Bloqueo). El incremento de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo aumenta la probabilidad de que se genere bloqueo a resistencias bajas de la fibra ventricular. A mayor R_{PVJ} , mayor rango de bloqueo. Para resistencias intermedias y altas de la fibra ventricular se tiene un patrón similar al comportamiento monofásico.

En la figura 4.33 se muestra un resumen de las simulaciones realizadas donde se observan diferentes casos de conducción y bloqueo en función del incremento de la concentración extracelular de potasio, la impedancia del tejido isquémico y la resistencia de unión Purkinje-ventrículo. El tejido se estimuló en la célula #0 de Purkinje (conducción P-V) con el protocolo indicado en el panel A de la figura 4.33. Cuando se incrementó la $[K^+]_o$ a un valor superior a 11.8 mmol/L, se obtuvo bloqueo en la conducción para cualquier valor de resistencia del tejido isquémico 1B y de R_{PVJ} . Para valores de $[K^+]_o$ menores de 11.7 mmol/L, el rango de conducción y de bloqueo depende tanto de R_{endo} como de R_{PVJ} . Además, las simulaciones indican que a mayor valor de resistencia de unión Purkinje-ventrículo, mayor es el rango de bloqueo de la conducción. Debido a la situación anterior, también se reduce el rango de propagación de los potenciales de acción. Por otra parte, cuando la resistencia de ventrículo isquémico 1B se ajustó a valores intermedios, se observó una tendencia a facilitar la conducción en la interfaz Purkinje-ventrículo.

Para estudiar el bloqueo de la conducción a resistencias altas de tejido ventricular 1B, se extendió el rango de R_{endo} a $80 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para un valor de R_{PVJ} de $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En la figura 4.34 se muestra un resumen de las simulaciones llevadas a cabo y que es una extensión de la serie del panel D de la figura 4.33. Los resultados señalan que el bloqueo en la conducción puede ocurrir a valores muy altos de impedancia en la zona central isquémica 1B. Como ejemplo, para una $[K^+]_o$ de 11.5 mmol/L el bloqueo en la conducción se observó para una R_{endo} mayor a $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$. En cambio, para una $[K^+]_o$ de 11.4 mmol/L el bloqueo se presentó para una resistencia R_{endo} mayor a $48 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

Después de estudiar las diferentes condiciones para conducción y bloqueo de los potenciales de acción en el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B con estimulación en la célula #0 de Purkinje se procedió a realizar una serie de simulaciones con el mismo modelo pero permitiendo que las células de Purkinje autogeneraran potenciales de acción que pudieran propagarse hacia el ventrículo isquémico 1B. Además de los potenciales autogenerados, también se incrementó la $[K^+]_o$, R_{PVJ} y R_{endo} . En algunos casos se obtuvo propagación de los potenciales de acción y en otros bloqueo en la conducción. En la figura 4.35 se muestra el resumen de las simulaciones con los resultados obtenidos para conducción y bloqueo de los potenciales de acción. Los resultados muestran un comportamiento similar al obtenido cuando el modelo fue estimulado: el rango de conducción se reduce al incrementarse R_{PVJ} , bloqueo en la conducción para una $[K^+]_o$ mayor a 11.8 mmol/L y valores intermedios de R_{endo} favorecen la conducción.

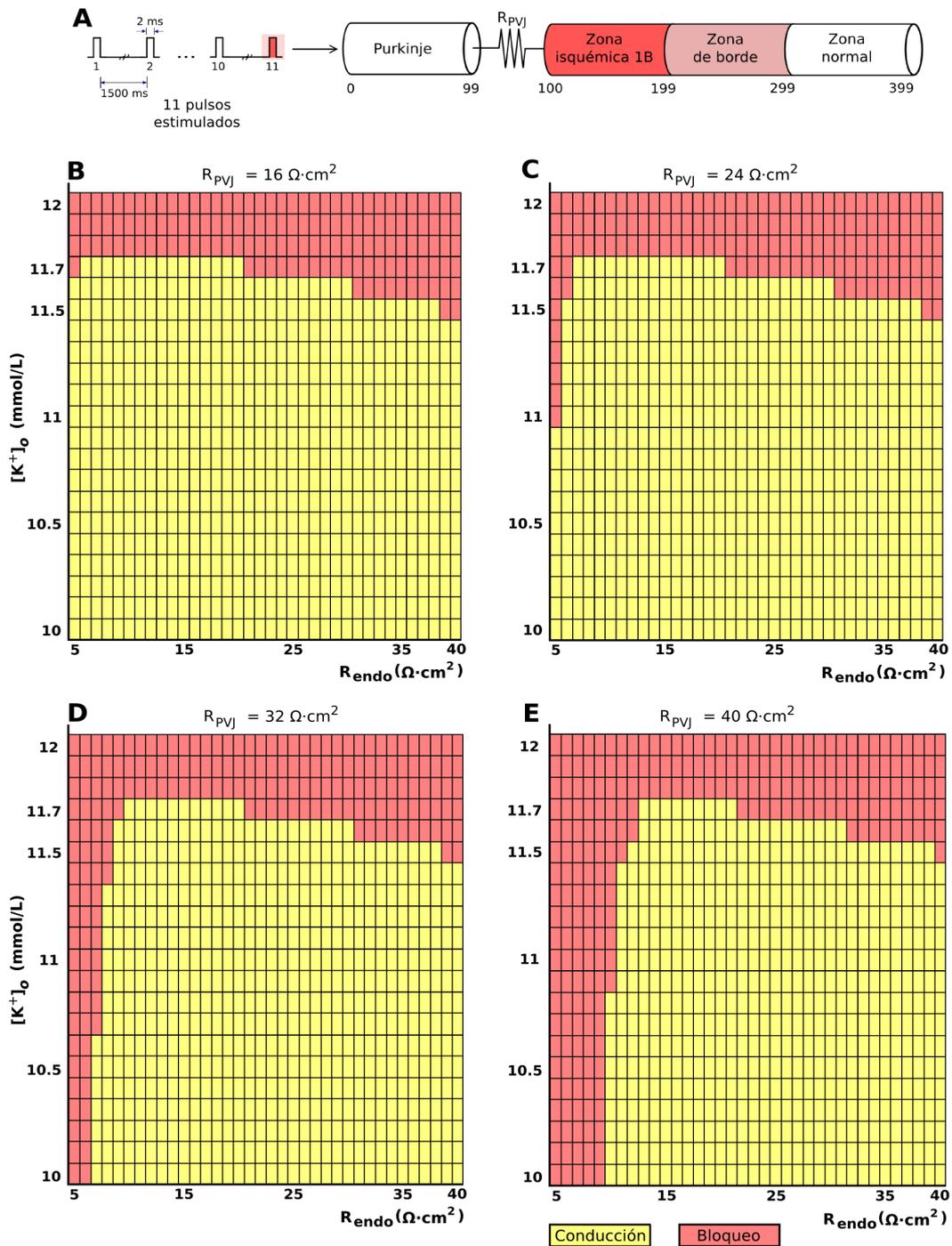


Figura 4.33 **Panel A.** Resumen de la serie de simulaciones para conducción Purkinje-ventrículo (P-V) variando $[K^+]_o$ y R_{endo} , R_{PVJ} se fijó en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** Cuando se incrementó R_{PVJ} a $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, se redujo el rango de impedancia de la fibra ventricular en el cual se tiene conducción. **Panel C.** Simulaciones para $R_{PVJ} = 32 \Omega \cdot \text{cm}^2$ **Panel D.** Finalmente R_{PVJ} se ajustó a $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

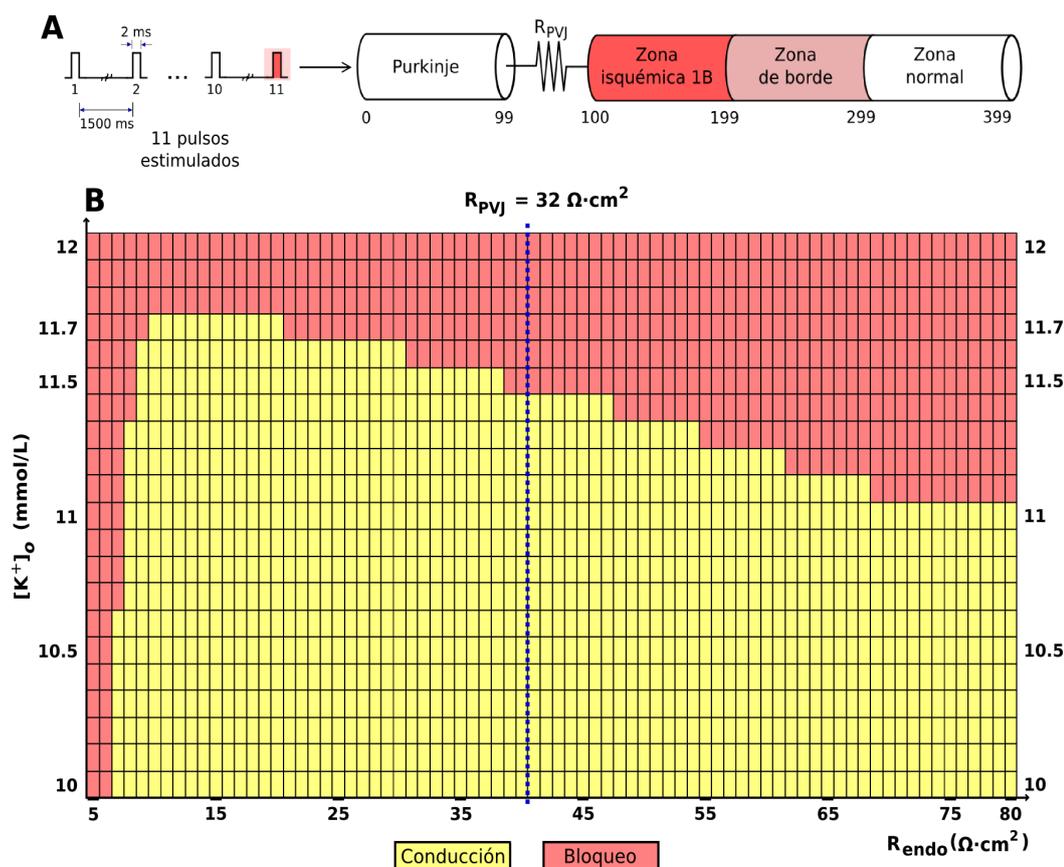


Figura 4.34 **Panel A.** Extensión del resumen de la serie de simulaciones para conducción Purkinje-ventrículo (P-V) en función de $[K^+]_o$ y R_{endo} , la resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}) se fijó a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** La resistencia de la fibra ventricular se incrementó hasta $80 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ampliando el rango de variación de R_{endo} del panel D de la figura 4.33.

Continuando con el estudio, el modelo fue estimulado ahora en la célula #399 de ventrículo (conducción V-P), de modo que la propagación del potencial de acción se llevara a cabo de ventrículo a Purkinje. En la figura 4.36 se muestra el resumen de las simulaciones realizadas. Los resultados muestran un comportamiento diferente a los observados cuando se estimuló en Purkinje y cuando se permitió autogeneración de potenciales en Purkinje. Para impedancias bajas de la fibra ventricular isquémica 1B se observó conducción para casos en los se produjo bloqueo cuando se estimuló en Purkinje, es decir existe la posibilidad bloqueo unidireccional. En otros casos se mantuvo el bloqueo tanto para estimulación en Purkinje como para estimulación en ventrículo, es decir se podría tener bloqueo bidireccional en la conducción. Otra diferencia es que ahora para una $[K^+]_o \geq 11.9 \text{ mmol/L}$ siempre se obtuvo bloqueo.

El modelo implementado de una fibra de Purkinje acoplada a ventrículo bajo condiciones de isquemia 1B permitió estudiar las características de la propagación

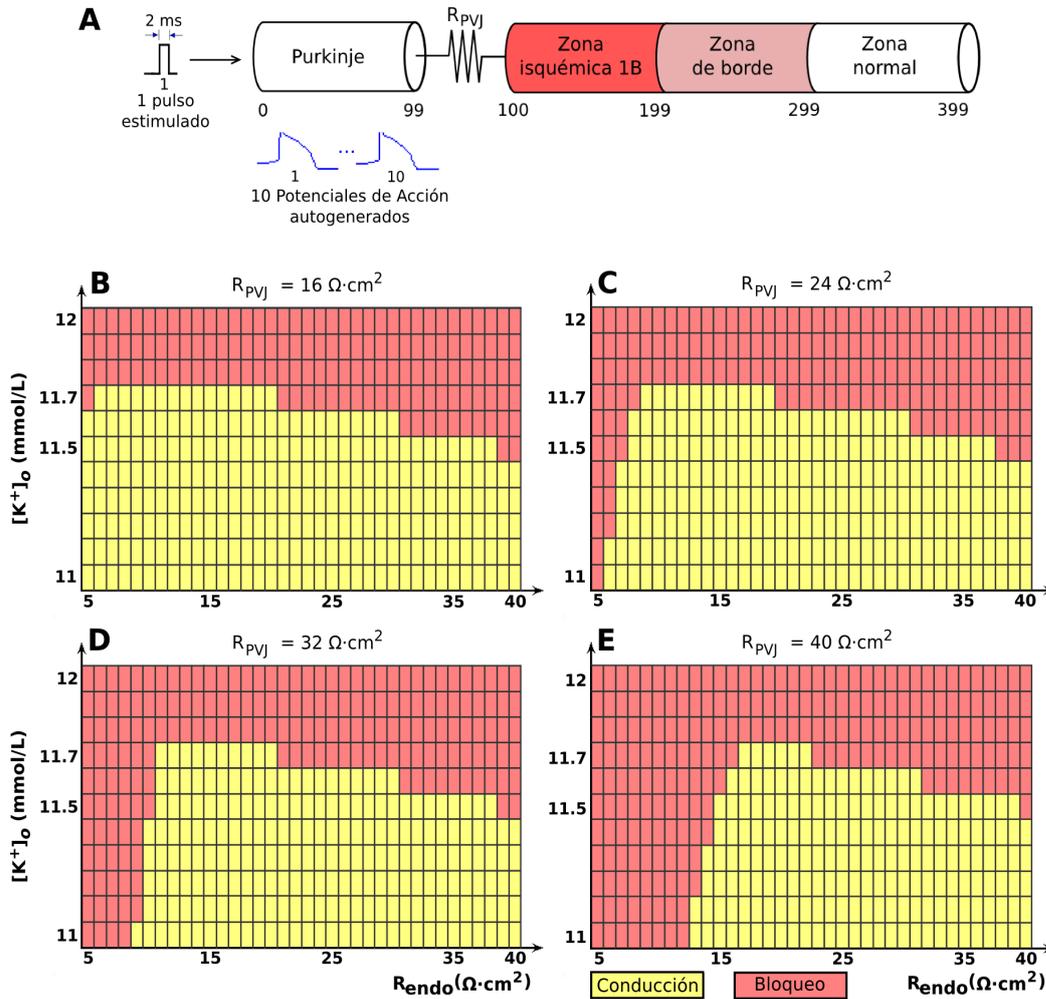


Figura 4.35 **Panel A.** Resumen de la serie de simulaciones con autogeneración de pulsos variando $[\text{K}^+]_o$ y R_{endo} , R_{PVJ} se fijó en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** Cuando se incrementó R_{PVJ} a $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el rango de impedancia de la fibra ventricular en el cual se tiene conducción se redujo. **Panel C.** Simulaciones para $R_{PVJ} = 32 \Omega \cdot \text{cm}^2$ **Panel D.** Finalmente R_{PVJ} se ajustó a $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

de Purkinje a ventrículo (P-V) y ventrículo a Purkinje (V-P). Los resultados de las simulaciones muestran que existe la probabilidad de que se generen bloqueos unidireccionales. En la figura 4.37 se muestra una parte del resumen de las simulaciones cuando se estímulo en Purkinje y en ventrículo para una R_{PVJ} igual a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$. El rectángulo con línea discontinua remarca las diferencias encontradas para una fibra ventricular endocárdica con resistencia baja. Al contrastar las diferencias de la conducción Purkinje-ventrículo y ventrículo-Purkinje se puede plantear la posibilidad de que los bloqueos unidireccionales puedan ser el sustrato de reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. El modelo en anillo desarrollado puede ser útil para probar la hipótesis anterior en el siguiente apartado de la Tesis Doctoral.

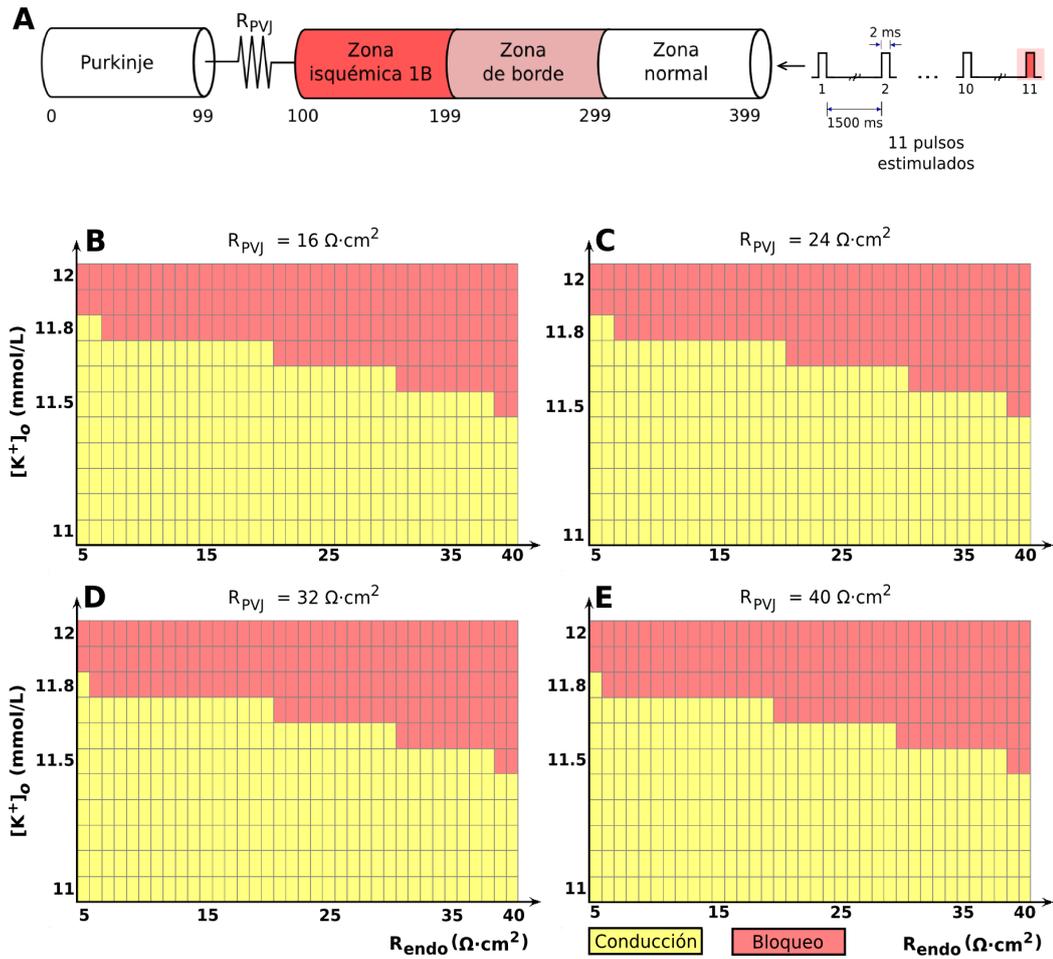


Figura 4.36 **Panel A.** Resumen de la serie de simulaciones de conducción ventrículo-Purkinje (V-P) variando $[K^+]_o$ y R_{endo} , R_{PVJ} se fijó en $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** Cuando se incrementó R_{PVJ} a $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, el rango de impedancia de la fibra ventricular en el cual se tiene conducción se redujo. **Panel C.** Simulaciones para $R_{PVJ} = 32 \Omega \cdot \text{cm}^2$ **Panel D.** Finalmente R_{PVJ} se ajustó a $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

4.2.3.4 Reentrada en el modelo de anillo

Las características de conducción y bloqueo de potenciales obtenidas anteriormente, muestran que existe la probabilidad de que el bloqueo unidireccional pueda generar condiciones para que se produzcan reentradas. Con el modelo unidimensional en anillo mostrado en el panel A de la figura 4.38, se realizó un estudio para determinar bajo qué condiciones de isquemia 1B se produce bloqueo unidireccional y por tanto la posibilidad de generación de reentradas en una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B. Por otra parte, también es de interés comprobar que se puede obtener bloqueo bidireccional y conducción de Purkinje a ventrículo y de ventrículo a Purkinje. El acoplamiento de la fibra de Purkinje y la fibra ventricular se hizo por medio de dos uniones Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1} y R_{PVJ2}). Los valores de R_{PVJ1} , R_{PVJ2} y la concentración extracelular de potasio

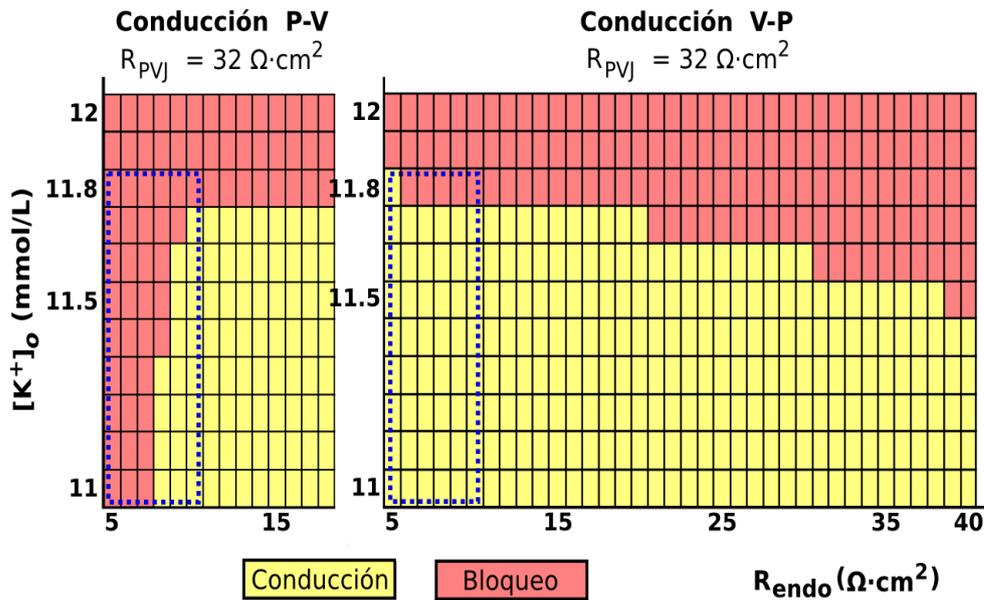


Figura 4.37 Comparativa del resumen de las series de simulaciones para conducción Purkinje-ventrículo (P-V) y ventrículo-Purkinje (V-P). En las simulaciones la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) se varió de 11 a 12 mmol/L y la resistencia de la fibra ventricular (R_{endo}) tuvo un rango de incremento de 5 a 40 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. La resistencia de la unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}) se fijó a 32 $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

se mantuvieron constantes, en cambio la impedancia de ventrículo isquémico 1B se fue variando en las simulaciones. La longitud de la fibra de Purkinje y de la zona central isquémica ventricular se modificaron (600 células para Purkinje y 300 células para CIZ1B) para que la trayectoria fuera lo suficientemente larga para la generación de reentradas sostenidas. Se aplicaron 2 pulsos para estimular al modelo en la célula #100 de Purkinje y el análisis se llevó cabo considerando el segundo estímulo. Los valores de R_{PVJ1} y R_{PVJ2} se fijaron en 32 y 16 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, respectivamente. La $[K^+]_o$ se ajustó 11.7 mmol/L en las simulaciones realizadas y la impedancia de ventrículo isquémico 1B se modificó en un rango de 5 a 9 $\Omega \cdot \text{cm}^2$. La variación de R_{endo} en la fibra ventricular nos lleva a tres casos:

- Reentrada (bloqueo P-V y conducción V-P).** Para una R_{endo} de 5 a 8 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ se presentó bloqueo unidireccional, no se produjo reentrada. Cuando la propagación de potenciales en la dirección de ventrículo a Purkinje alcanzó a las células de la fibra de Purkinje cercanas a la unión P-V, éstas aún no se habían repolarizado y no pudieron ser reexcitadas. En cambio para un valor de R_{endo} de 9 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ también se produjo bloqueo, lo cual es indicado con el número 1 en la figura 4.38. Pero la propagación de potenciales en la dirección ventrículo-Purkinje encontró a las células de Purkinje repolarizadas lo cual permitió que fueran reestimuladas. En la figura 4.38 la dirección de propagación se indica con las flechas y puede observarse que la reentrada se mantiene hasta un tiempo de simulación igual a 2.6 segundos.

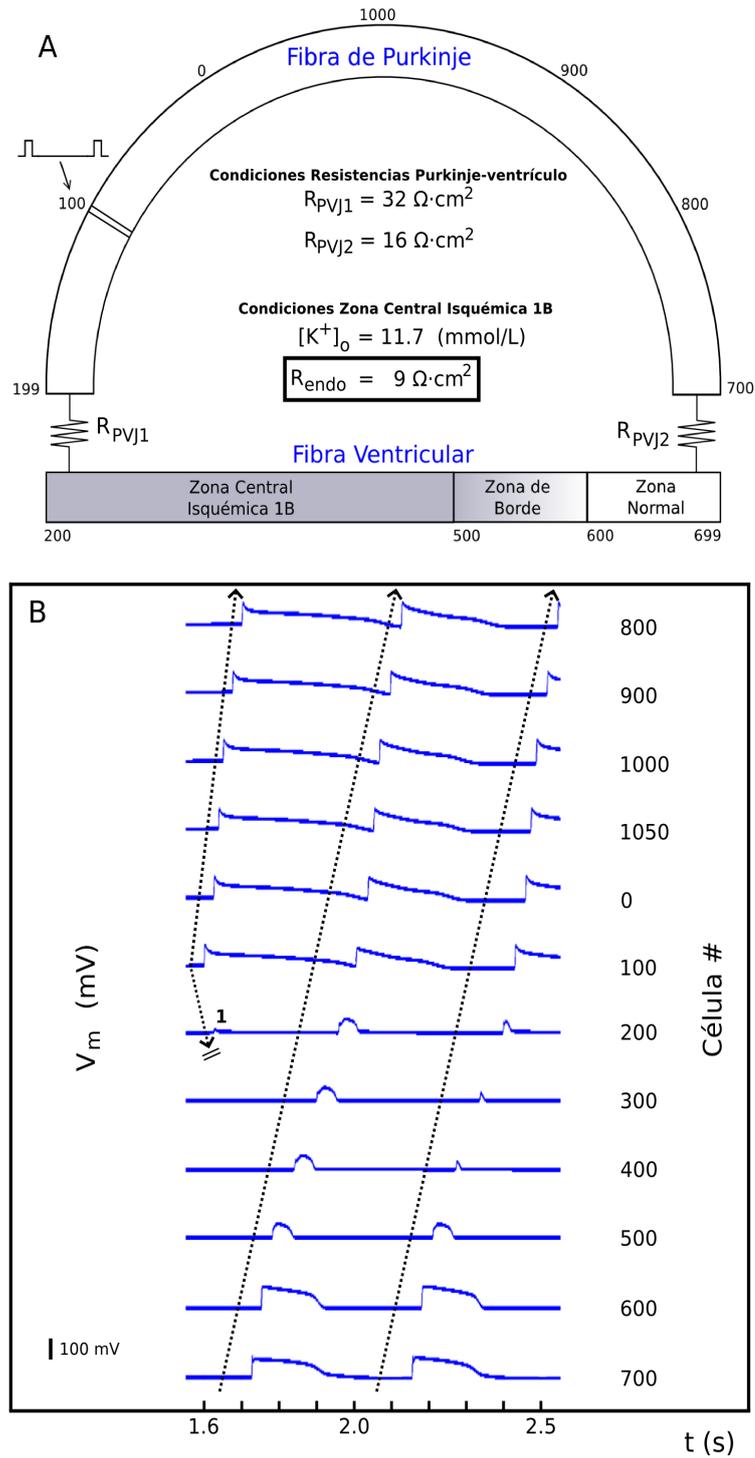


Figura 4.38 Reentrada obtenida con el modelo unidimensional en configuración de anillo de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B a través de dos resistencias de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1} y R_{PVJ2}). **Panel A.** Modelo. **Panel B.** Potenciales de acción en diferentes células de las fibras. Las flechas indican la dirección de propagación de los potenciales.

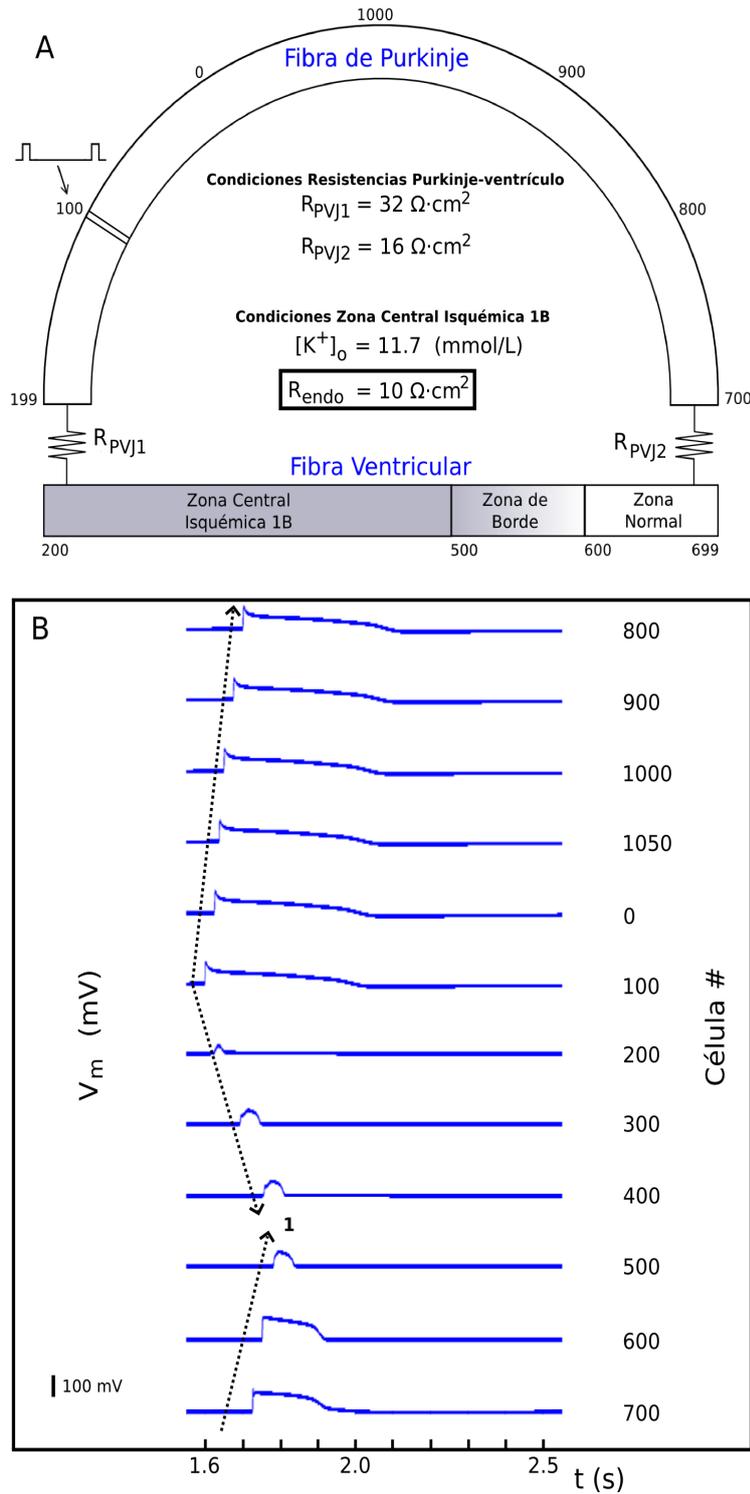


Figura 4.39 Colisión de potenciales producida en el modelo unidimensional en anillo de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B a través de dos resistencias de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1} y R_{PVJ2}). **Panel A.** Modelo. **Panel B.** Potenciales de acción en diferentes células de las fibras.

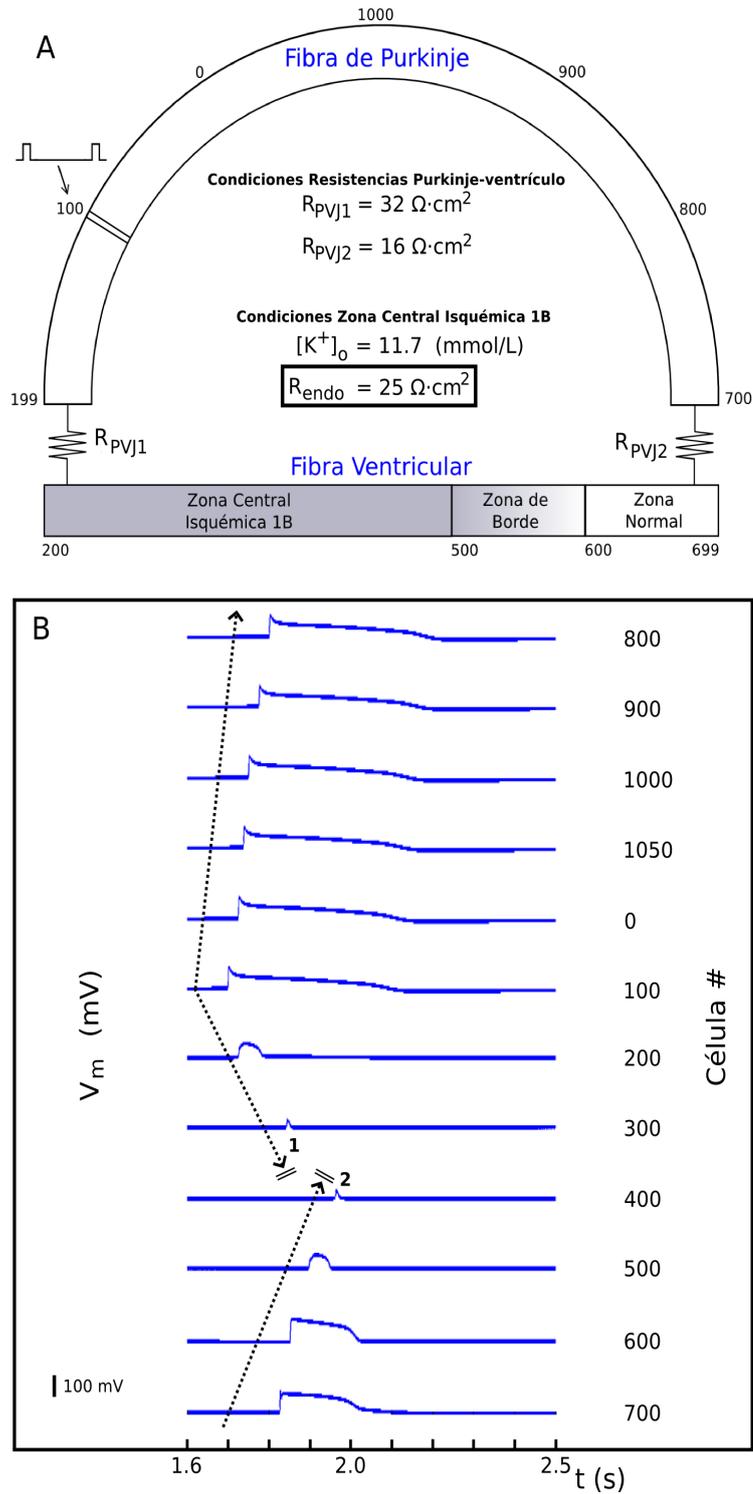


Figura 4.40 Bloqueo bidireccional producido en el modelo unidimensional en anillo de una fibra de Purkinje acoplada a una fibra ventricular isquémica 1B a través de dos resistencias de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1} y R_{PVJ2}). **Panel A.** Modelo. **Panel B.** Potenciales de acción en diferentes células de las fibras.

Las simulaciones realizadas con el modelo 1D en anillo muestran que existe la probabilidad de bloqueos unidireccionales debido a la alteración de la resistencia de las uniones Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}) y al inicio del desacoplamiento celular de las células de endocardio (R_{endo}) inducidos por isquemia fase 1B. Los bloqueos unidireccionales podrían provocar la generación de reentradas sostenidas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. Sin embargo, un desacoplamiento mayor entre las células de endocardio es antiarrítmico ya que reduce la probabilidad de reentrada debido a la colisión de potenciales o a bloqueo bidireccional.

- **Colisión de potenciales (conducción P-V y conducción V-P).** Cuando se mantuvieron los valores de las resistencias de unión Purkinje-ventrículo y la concentración extracelular de potasio del caso anterior, el incremento R_{endo} a $10 \Omega\cdot\text{cm}^2$ provocó que la reentrada desapareciera. Bajo estas condiciones no se tuvo bloqueo unidireccional, de modo que fue posible la conducción de Purkinje a ventrículo y de ventrículo a Purkinje. Como resultado se obtuvo colisión de potenciales que ocurrió en células de la zona isquémica 1B cercanas a la zona de borde. Esto se indica con el número 1 en la figura 4.39, en donde se señala la dirección de propagación de los potenciales con las flechas correspondientes.
- **Bloqueo bidireccional (bloqueo P-V y bloqueo V-P).** Cuando las condiciones de las resistencias de unión Purkinje-ventrículo y la concentración extracelular de potasio se mantuvieron a los valores de los dos casos anteriores, pero incrementando aún más R_{endo} , a un valor de $25 \Omega\cdot\text{cm}^2$ la colisión de potenciales desapareció. Lo que se obtuvo fue un bloqueo bidireccional en las células ventriculares cercanas a R_{PVJ1} . En figura 4.40 se muestra el modelo y los potenciales en diferentes células de las fibras obtenidos en la simulación por ordenador. El bloqueo bidireccional en la conducción ocurrió en las células de la zona isquémica 1B de la fibra ventricular y es indicado por los números 1 y 2 en la figura 4.40. En la figura también se indica la dirección de propagación de los potenciales con las flechas respectivas.

4.3. Estudio de isquemia fase 1B con modelos bidimensionales

El estudio llevado a cabo con modelos unidimensionales en el apartado anterior, que incluye la interacción entre fibras de Purkinje y ventrículo isquémico 1B, permitió determinar las características de la propagación de potenciales a través de las fibras modelizadas. Con el modelo en anillo se pudo probar la hipótesis de

que el bloqueo unidireccional en una de las uniones Purkinje-ventrículo y propagación bidireccional en la otra unión, pueden desencadenar reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. El modelo en anillo se utilizó como base para implementar un modelo bidimensional (2D), el cual es mostrado esquemáticamente en las figuras 3.15 y 4.41, y determinar si las reentradas también pueden ocurrir. El modelo bidimensional representa a una zona de endocardio conectada a dos uniones Purkinje-ventrículo distantes. Una de las uniones (R_{PVJ1}) al estar conectada a ventrículo isquémico 1B podría presentar bloqueo unidireccional de la propagación, en tanto que la otra unión (R_{PVJ2}) acoplada a ventrículo sano podría permitir conducción bidireccional, la combinación de estas condiciones podría ser el sustrato para la generación de reentradas. Aunque un gran número de condiciones pueden estudiarse con el modelo 2D desarrollado, el cual fue descrito en el capítulo 3 (Métodos), el estudio realizado se enfocó al incremento de la impedancia de R_{PVJ1} , al desacoplamiento entre las células de endocardio y al aumento en la concentración de potasio extracelular por ser eventos importantes que ocurren en episodios de isquemia 1B. El estudio también consideró de interés las dimensiones del haz de fibras de Purkinje y del área ventricular, porque para la generación de reentradas se requiere una trayectoria con una longitud suficientemente larga. El área de tejido ventricular se dividió en tres secciones: una zona central isquémica 1B (CIZ1B), una zona de borde (BZ) y una zona bajo condiciones normales (NZ).

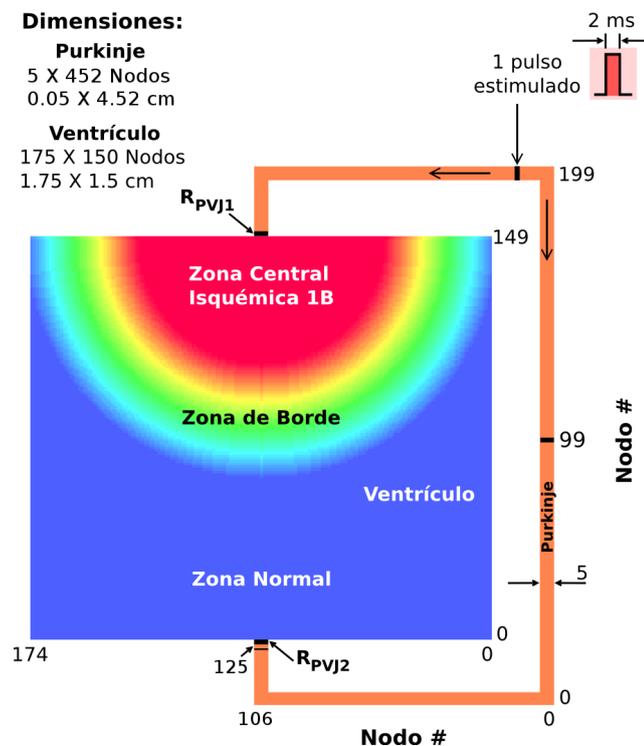


Figura 4.41 Modelo bidimensional de fibras de Purkinje acopladas a tejido ventricular a través de dos uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). El modelo consiste de una estructura de 5×452 nodos para Purkinje y de 175×150 nodos para ventrículo.

4.3.1. Efecto de la variación de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ})

Con el modelo 2D desarrollado, el primer evento bajo estudio fue el efecto del cambio en el acoplamiento entre fibras de Purkinje y músculo ventricular debido a la fase 1B de isquemia. La variación en el acoplamiento Purkinje-músculo cardíaco se modelizó con el incremento de la resistencia Purkinje-ventrículo R_{PVJ1} . Al incrementarse R_{PVJ1} , el retardo en la propagación de Purkinje a ventrículo (conducción P-V) también aumenta. En las simulaciones la resistencia de unión Purkinje-ventrículo R_{PVJ1} tuvo un rango de variación de 16 a 32 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, lo que provocó un retardo en la propagación P-V de 1 a 3 ms (valores que se encuentran dentro del rango de datos experimentales que indican un retardo de 1 a 8 ms [Veenstra et al., 1984; Cates et al., 2001; Schafferhofer-Steltzer et al., 2005]). El modelo 2D de una fibra de Purkinje acoplada a tejido ventricular isquémico 1B es mostrado en el panel A de la figura 4.42. Las simulaciones fueron realizadas considerando las siguientes condiciones: la resistencia R_{PVJ2} se fijó en 16 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, para la resistencia intercalar del tejido ventricular (R_{endo}) se utilizó un valor de 5 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, la $[\text{K}^+]_o$ de la zona central isquémica 1B tuvo un valor de 11.5 mmol/L. Para la fibra de Purkinje se utilizó un tamaño de 5×452 nodos y para el tejido ventricular de 175×150 nodos. El tiempo de simulación fue de 800 ms y el modelo se estimuló con un impulso en la fibra de Purkinje de 2 ms de duración y una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico a los 50 ms de iniciada la simulación. El lugar donde se aplicó el estímulo se indica en el panel A de la figura 4.42.

En las figuras 4.42 y 4.43 se muestran dos ejemplos del efecto del incremento en la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo. Los valores de R_{PVJ1} se seleccionaron considerando los resultados obtenidos con el modelo unidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B (ver figura 4.33). Sin embargo, en el modelo bidimensional el espesor del haz de fibras de Purkinje y el tamaño de la superficie ventricular modificaron las características de la conducción P-V. En el primer ejemplo, ocurrió conducción de Purkinje a ventrículo (P-V) cuando se utilizó en las simulaciones un valor de 24 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ para R_{PVJ1} . Sin embargo, cuando se incrementó R_{PVJ1} a 32 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ se observó bloqueo unidireccional en esa unión, es decir, bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo y conducción de ventrículo a Purkinje.

Para el ejemplo de conducción P-V cuando R_{PVJ1} se fijó en 24 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, en el panel B de la figura 4.42 se muestran 6 fotogramas para un tiempo específico de simulación:

Fotograma B: $t = 52$ ms. El pulso que se aplicó a los 50 ms comenzó a propagarse a través de las células de Purkinje hacia las dos uniones Purkinje-ventrículo, R_{PVJ1} y R_{PVJ2} . El estímulo se aplicó más cerca de R_{PVJ1} .

Fotograma C: $t = 72$ ms. El primer frente de onda se encontraba próximo a alcanzar la unión R_{PVJ1} . En cambio, el otro frente de onda aún estaba lejos de la unión R_{PVJ2} .

Fotograma D: $t = 92$ ms. La propagación del potencial de acción había cruzado la unión R_{PVJ1} y comenzado a propagarse por la zona central isquémica 1B (CIZ1B) del tejido ventricular. Al comparar con los resultados obtenidos para el modelo 1D, para este valor de resistencia de unión Purkinje-ventrículo se produjo bloqueo en la conducción.

Fotograma E: $t = 112$ ms. El potencial se había propagado por la zona central isquémica y también por la zona de borde, la diferencia en las velocidades de conducción longitudinal y transversal provocó que la despolarización de las células tuviera una forma alargada en ventrículo. Por otra parte, el segundo frente de onda había continuado propagándose en el otro extremo de la fibra de Purkinje y se aproximaba a la unión R_{PVJ2} .

Fotograma F: $t = 126$ ms. La propagación de los potenciales en ventrículo había alcanzado la zona normal y cruzado la unión R_{PVJ2} , produciéndose conducción de ventrículo a Purkinje (V-P) y despolarizado las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ2} . La longitud de la fibra de Purkinje (452 nodos = 4.52 cm) provocó un retardo suficiente para que las células vecinas a R_{PVJ2} fueran despolarizadas por los potenciales provenientes de ventrículo y no por los que se propagaban por Purkinje, aunque el frente de onda de Purkinje ya se encontraba muy cerca de la unión R_{PVJ2} en ese instante de tiempo.

Fotograma G: $t = 131$ ms. Los frentes de onda generados por el pulso estimulado, tanto el que cruzó la unión R_{PVJ2} y como el que se propagó por la fibra de Purkinje estaban a punto de colisionar. La colisión de los frentes de onda se produjo en células de la Fibra de Purkinje cercanas a R_{PVJ2} . Debido a que el APD es mayor en Purkinje que en las células ventriculares, el frente de onda que provenía de ventrículo no pudo reexcitar a las células de Purkinje ya que éstas no se encontraban en periodo refractario. Las células de Purkinje y ventrículo continuaron su repolarización a medida que transcurrió el tiempo de simulación de 800 ms.

En otra simulación llevada a cabo, se incrementó la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1}) a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$ pero manteniendo condiciones similares a las utilizadas en la simulación anterior. La razón de incrementar R_{PVJ1} fue comprobar que también en el modelo 2D se podía presentar bloqueo de la conducción de Purkinje a ventrículo, provocado por el incremento de la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo debido a episodios de isquemia. En la figura 4.43 se muestran el modelo y los fotogramas de la propagación de los potenciales en Purkinje y en el área ventricular para diferentes instantes de simulación. La descripción de los fotogramas es la siguiente:

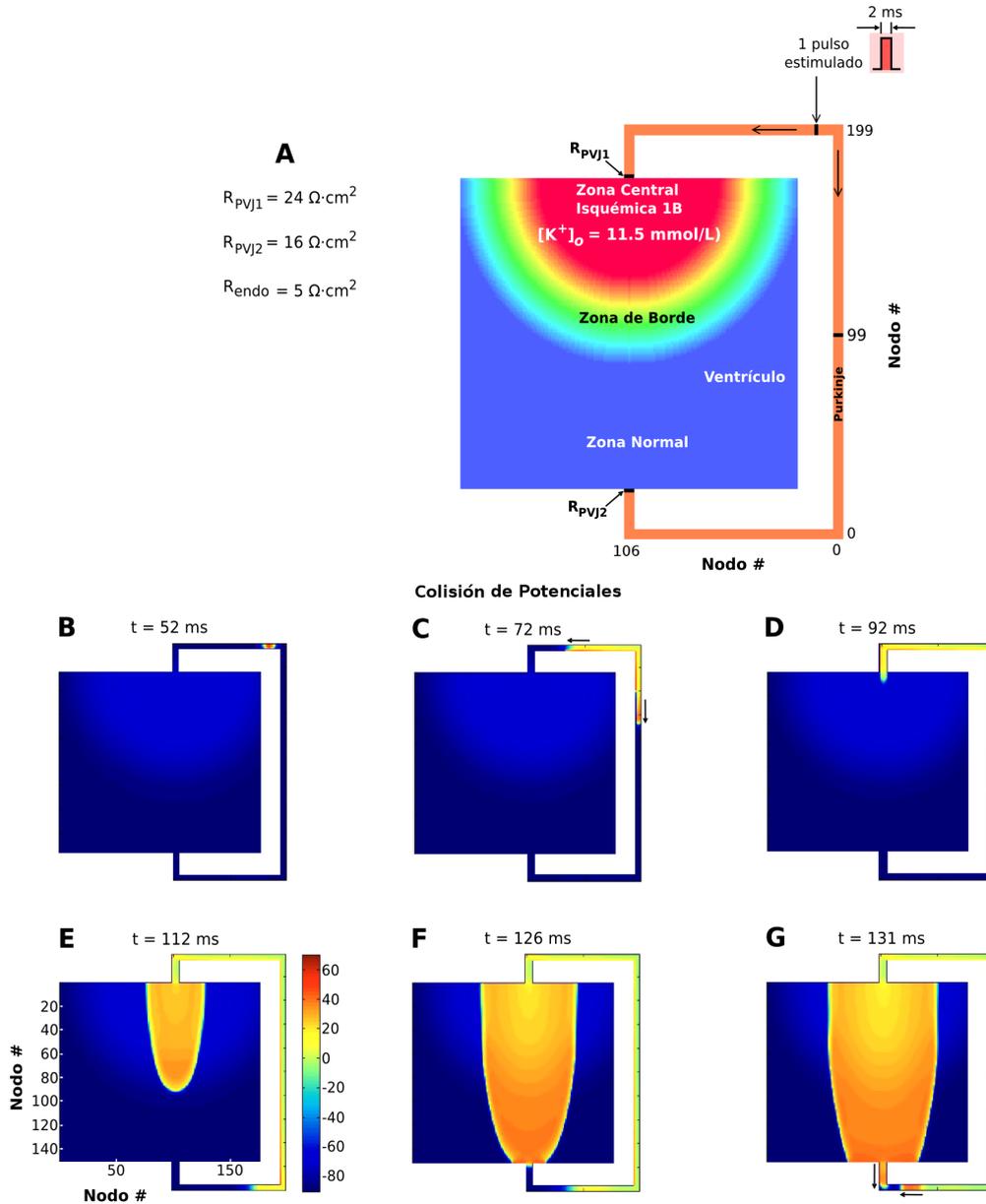


Figura 4.42 Efecto del incremento de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo: conducción en R_{PVJ1} . Simulación llevada a cabo con el modelo 2D de fibras de Purkinje acopladas mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a tejido ventricular isquémico 1B. Las condiciones para la simulación fueron: $R_{PVJ1} = 24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{PVJ2} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{\text{endo}} = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[\text{K}^+]_o = 11.5 \text{ mmol/L}$. El tiempo de simulación fue de 800 ms.

Fotograma B: $t = 52 \text{ ms}$. El pulso aplicado a los 50 ms generó potenciales de acción que iniciaron su propagación por las células de Purkinje dirigiéndose hacia las dos uniones Purkinje-ventrículo.

Fotograma C: $t = 79 \text{ ms}$. Uno de los frentes de onda, el que se dirigía hacia R_{PVJ1} estaba a punto de alcanzar esa unión.

Fotograma D: $t = 102$ ms. El incremento a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ de R_{PVJ1} provocó bloqueo en la conducción, lo que impidió que el frente de onda se propagara por las células del tejido ventricular. Esto concuerda con los resultados obtenidos para el modelo 1D, el incremento en la resistencia de unión Purkinje-ventrículo debido a episodios isquémicos aumenta la probabilidad de bloqueo en la conducción.

Fotograma E: $t = 138$ ms. El frente de onda que propagó hacia el otro extremo de la fibra de Purkinje se aproximaba a la unión R_{PVJ2} . Cuando alcanzó la unión, el frente de onda excitó las células ventriculares vecinas a la unión y comenzó su propagación por la zona normal del tejido cardiaco (conducción P-V).

Fotograma F: $t = 162$ ms. La propagación de los potenciales de acción a través del tejido cardiaco alcanzó la zona de borde ventricular y continuó su propagación hacia la zona central isquémica 1B, la forma alargada de la despolarización de las células ventriculares observada en el fotograma fue debida a que la velocidad de conducción longitudinal de los potenciales fue mayor que la velocidad de conducción transversal.

Fotograma G: $t = 178$ ms. El frente de onda alcanzó la zona central isquémica 1B y la unión R_{PVJ1} . Debido a que las células de las fibras de Purkinje estaban aún repolarizándose, los potenciales que cruzaron la unión R_{PVJ1} no lograron reexcitar las células de Purkinje cercanas. De haber existido un retardo mayor en la llegada del frente de potencial a la unión R_{PVJ1} , de modo que las células de Purkinje hubieran terminado su repolarización o estuvieran en periodo refractario, entonces hubiera sido posible su reexcitación.

Los resultados obtenidos con el modelo bidimensional indican que el incremento de la resistencia de las uniones Purkinje-ventrículo cuando éstas acoplan fibras de Purkinje con tejido ventricular isquémico 1B, aumenta la probabilidad de que ocurra bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo. En las simulaciones realizadas, cuando se modificó R_{PVJ1} en un rango de 16 a $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$ no se produjo bloqueo unidireccional en la conducción, pero el incremento a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$ generó bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo (bloqueo unidireccional en la conducción). Posteriormente, se llevaron a cabo simulaciones en las cuales se incrementó aún más el valor de R_{PVJ1} . El valor máximo utilizado fue de $50 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ya que para este valor se generó bloqueo bidireccional de la conducción en la unión R_{PVJ1} . En el caso del modelo 2D, es necesario valores mayores de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo para que se presente bloqueo unidireccional en la conducción. Esto podría ser debido a dos causas. La primera es que se utilizaron 5 fibras de Purkinje y el grosor podría influir en la conducción de Purkinje a ventrículo [Boyle y Vigmond, 2010]. La segunda podría estar relacionada a las dimensiones del área ventricular, ya que la carga resistiva para las fibras de Purkinje que resulta al acoplarse Purkinje y ventrículo depende del área ventricular.

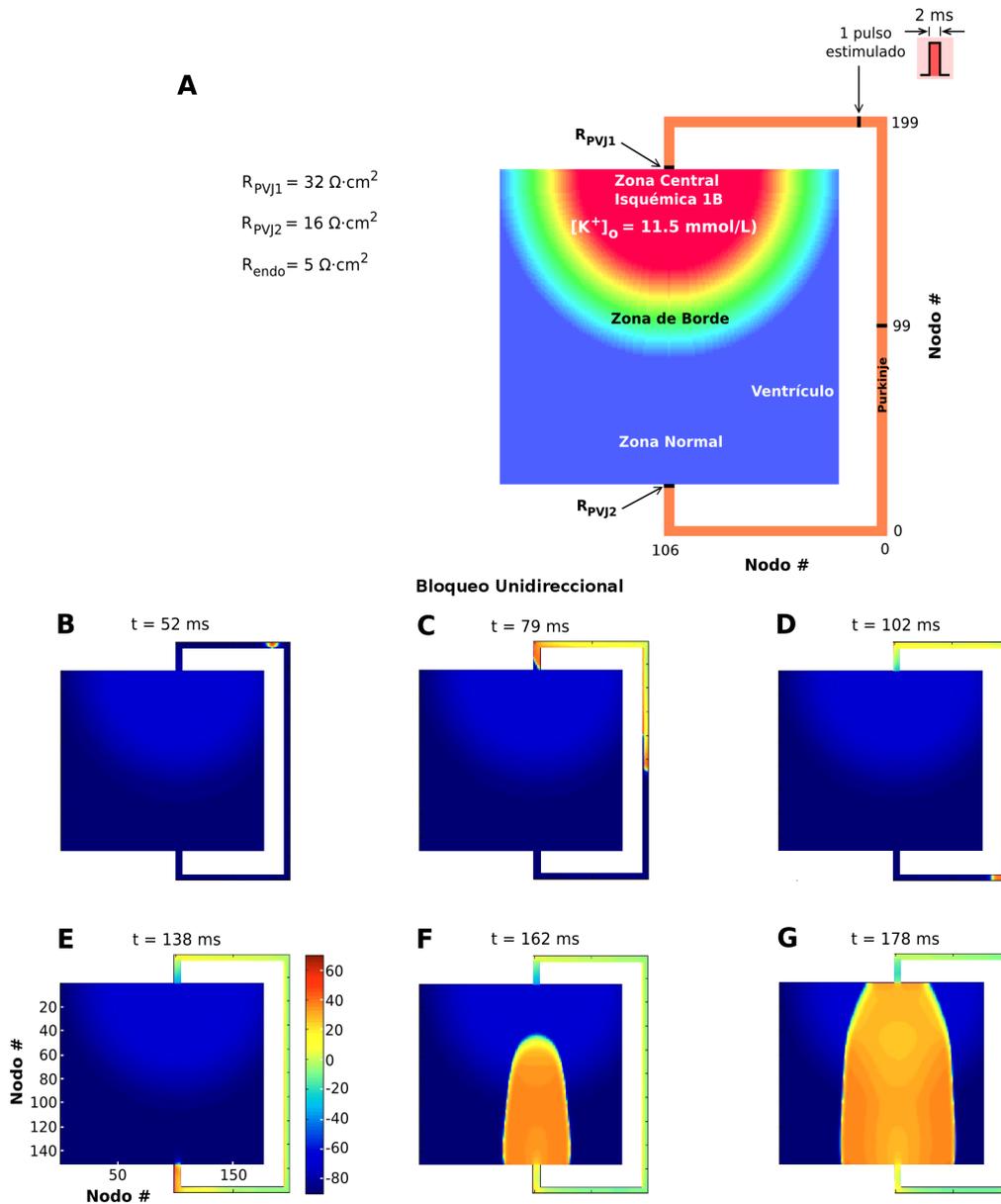


Figura 4.43 Efecto del incremento en la resistencia de unión Purkinje-ventrículo: bloqueo unidireccional de la conducción en R_{PVJ1} . Simulación realizada con el modelo 2D de fibras de Purkinje acopladas por medio de dos uniones Purkinje-ventrículo a músculo ventricular isquémico 1B. En la simulación únicamente se modificó R_{PVJ1} , de 24 a $32 \Omega \cdot \text{cm}^2$, los parámetros restantes se fijaron a los valores utilizados en la simulación de la figura 4.42.

4.3.2. Efecto de la variación en la impedancia del tejido ventricular (R_{endo})

Uno de los mecanismos que podría ser el responsable de la inducción de la fase 1B de arritmias ventriculares es el desacoplamiento de las células cardiacas de la zona isquémica. La serie de simulaciones realizada para el estudio del efecto del in-

cremento de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo en el apartado 4.3.1 mostró que valores bajos de R_{PVJ1} facilitan la conducción P-V, en cambio un incremento del 100% en la resistencia de esa unión provoca bloqueo unidireccional (UDB). El interés se centró entonces al estudio del efecto combinado del incremento de la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo y de las células ventriculares (endocardio) de la zona isquémica 1B y la zona de borde. El efecto del incremento en la resistencia del tejido ventricular se estudió considerando diferentes casos. En las simulaciones mostradas en la figura 4.44 las resistencias de unión R_{PVJ1} y R_{PVJ2} fueron fijadas a 32 y 16 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ respectivamente, en tanto que la $[\text{K}^+]_o$ de la zona central isquémica 1B se ajustó a 11.5 mmol/L. El haz de fibras de Purkinje tuvo un tamaño de 5×452 nodos y las dimensiones del tejido ventricular fueron de 175×150 nodos. Al modelo 2D se le aplicó un pulso en la fibra de Purkinje a una distancia de 1.695 cm (equivalente a la longitud de 113 células) de R_{PVJ1} y el tiempo de simulación se fijó a 800 ms.

De la serie de simulaciones realizadas con el modelo 1D, se seleccionaron dos casos para simulación con el modelo 2D, en los cuales la variación de la resistencia de las células de endocardio modificó las características de la propagación de potenciales. La resistencia de acoplamiento Purkinje-ventrículo se incremento un 100% ($R_{PVJ1} = 32 \Omega\cdot\text{cm}^2$). Para la simulación mostrada en el panel A de la figura 4.44 la resistencia intercalar R_{endo} de las células ventriculares tuvo un valor de 5 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. Con este valor de R_{endo} se modelizó el inicio del desacoplamiento celular de endocardio inducido por isquemia. En panel A de la figura 4.44 se muestran 6 fotogramas para diferentes instantes de simulación. Cuando el tiempo de simulación fue de 96 ms, se observó que bajo las condiciones establecidas se producía bloqueo en la conducción en la unión R_{PVJ1} . De modo que uno de los frentes de onda provocados por el estímulo no pudo propagarse por el área ventricular. El segundo frente de onda si pudo propagarse por ventrículo a través de R_{PVJ2} , como lo muestra el fotograma para $t = 154$ ms.

De acuerdo a los resultados obtenidos con modelos experimentales, la resistencia de músculo ventricular se incrementa más del 100% en la fase 1B de arritmias ventriculares. La incidencia de arritmias se ha relacionado a ese incremento en la resistencia del tejido cardiaco. El incremento de la resistencia de tejido ventricular se modelizó aumentando el valor de R_{endo} . Las simulaciones mostraron que hasta un incremento de R_{endo} igual a 8 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ R_{PVJ2} el bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo se mantuvo. El valor de R_{endo} igual a 8 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ correspondió a un incremento del 60% en la resistencia de tejido ventricular.

Para una resistencia intercalar (R_{endo}) mayor a 9 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ para las células de endocardio de la zona central isquémica 1B se observó un comportamiento diferente, el aumento en la resistencia ventricular provocó que el bloqueo en la conducción cambiara a propagación de potenciales a través de R_{PVJ1} . Las potenciales obtenidos para la simulación con $R_{endo} = 10 \Omega\cdot\text{cm}^2$ se muestran el panel B de la figura

4.44. En el fotograma para $t = 87$ ms el frente de onda que se dirigió en dirección a R_{PVJ1} había cruzado dicha unión e iniciado su propagación por el tejido ventricular. La velocidad de conducción longitudinal fue suficiente para que el potencial que se propagó por la zona normal pudiera despolarizar a las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ2} antes que el otro frente de onda que se desplazó por la fibra de Purkinje. En esta simulación se obtuvo conducción de ventrículo a Purkinje (V-P) debido al incremento de la resistencia de la zonas ventriculares, isquémica 1B y de borde, como se observa en el fotograma para un tiempo de simulación igual a 130 ms del panel B de la figura 4.44.

En la figura 4.45 se muestran tres simulaciones donde la resistencia intercalar de la zona isquémica 1B se varió en un rango de 5 a $20 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Además, la resistencia de acoplamiento Purkinje-ventrículo R_{PVJ1} se incrementó un 50% (se fijó en $24 \Omega \cdot \text{cm}^2$). La resistencia R_{PVJ2} se ajustó a $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y la concentración extracelular de potasio en 11.5 mmol/L. Estas simulaciones se realizaron para probar si el incremento de la impedancia de tejido ventricular tiene un efecto en la conducción P-V para cualquier valor de resistencia R_{PVJ1} . Cuando se utilizó un incremento del 50% para la resistencia de acoplamiento Purkinje-ventrículo R_{PVJ1} en las simulaciones, no se observó bloqueo unidireccional en la conducción de Purkinje a ventrículo asociado al incremento en la resistencia de tejido ventricular cardiaco. Los incrementos en la resistencia ventricular utilizados fueron del 100 y del 300% que tomaron en cuenta las mediciones del cambio de resistencia de tejido ventricular para epicardio en condiciones de isquemia. En los paneles A, B y C de la figura 4.45 el incremento en la resistencia de ventrículo modificó la velocidad de conducción pero no se observó bloqueo unidireccional en la resistencia de la unión R_{PVJ1} . Las simulaciones anteriores muestran que un incremento moderado en la resistencia de unión Purkinje-ventrículo reduce la probabilidad de bloqueo unidireccional en la conducción P-V, de modo que el sustrato para arritmias ventriculares de la fase 1B inducidas por isquemia podría no estar presente aunque la resistencia del tejido ventricular se incremente.

Las simulaciones llevadas a cabo para modelizar el cambio en la resistencia de músculo ventricular provocado por isquemia muestran que incrementos moderados en la resistencia ventricular en combinación con el aumento de la resistencia de la resistencia de la uniones Purkinje-ventrículo provocan bloqueo unidireccional en la interfaz Purkinje-endocardio o subendocardio. El bloqueo unidireccional influye en la probabilidad de que frentes de onda provenientes de endocardio puedan reexcitar a las células de Purkinje, lo que puede contribuir a la formación de un sustrato para las arritmias ventriculares de la fase 1B inducidas por isquemia. Incrementos mayores de R_{endo} suprime el bloqueo unidireccional, desapareciendo el sustrato para las arritmias, lo que puede explicar la naturaleza temporal al menos en parte de la fase 1B de arritmias observada de los 15 a los 45 minutos del inicio de un episodio isquémico.

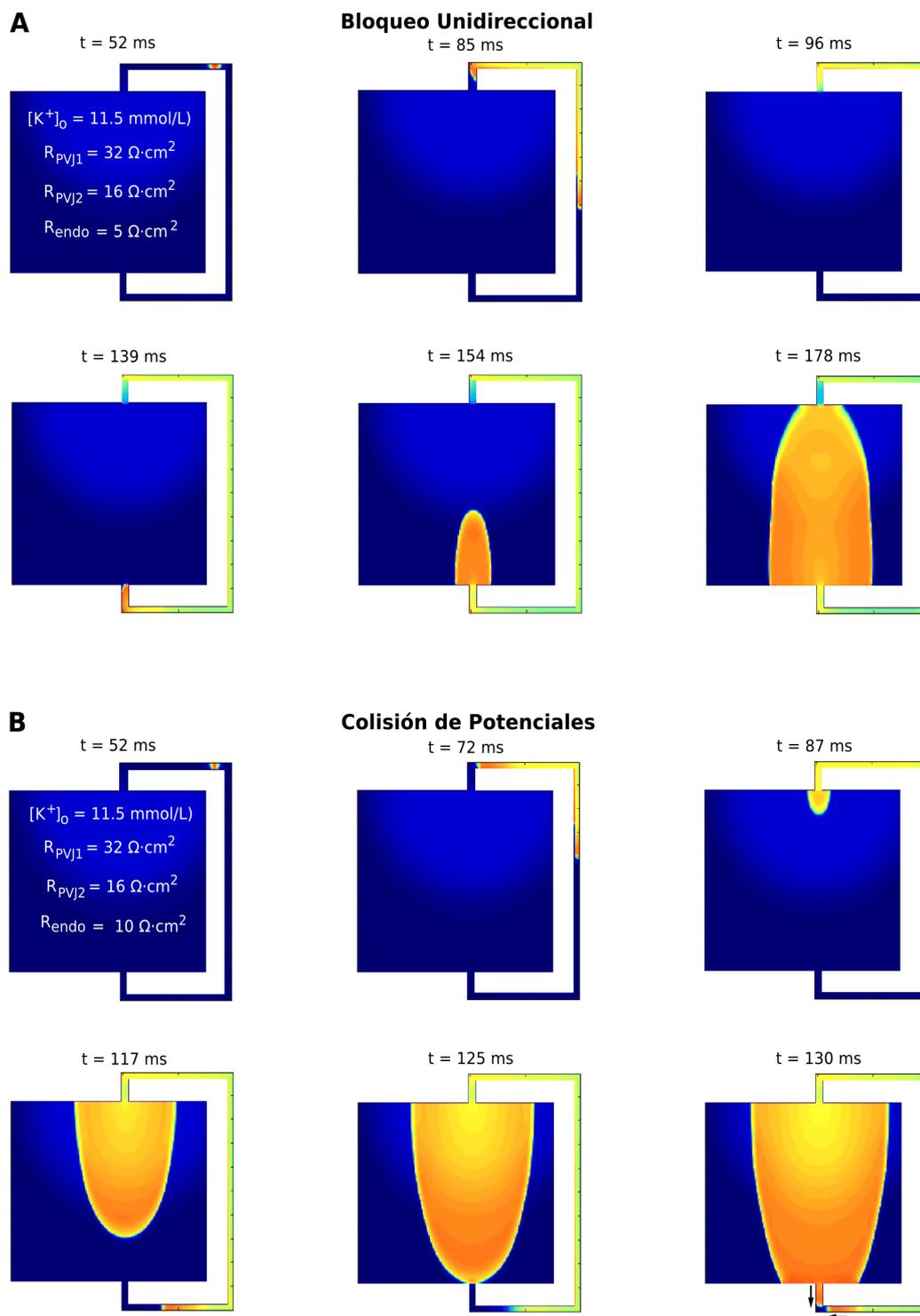


Figura 4.44 Efecto del incremento en la resistencia de tejido ventricular. Los parámetros del modelo fueron fijados en las simulaciones de la siguiente manera: $R_{PVJ1} = 32 \ \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{PVJ2} = 16 \ \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[K^+]_o = 11.5 \text{ mmol/L}$. **Panel A.** La resistencia intercalar (R_{Endo}) de la zona central isquémica 1B se fijó en $5 \ \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** R_{Endo} se incrementó un 100% ($10 \ \Omega \cdot \text{cm}^2$).

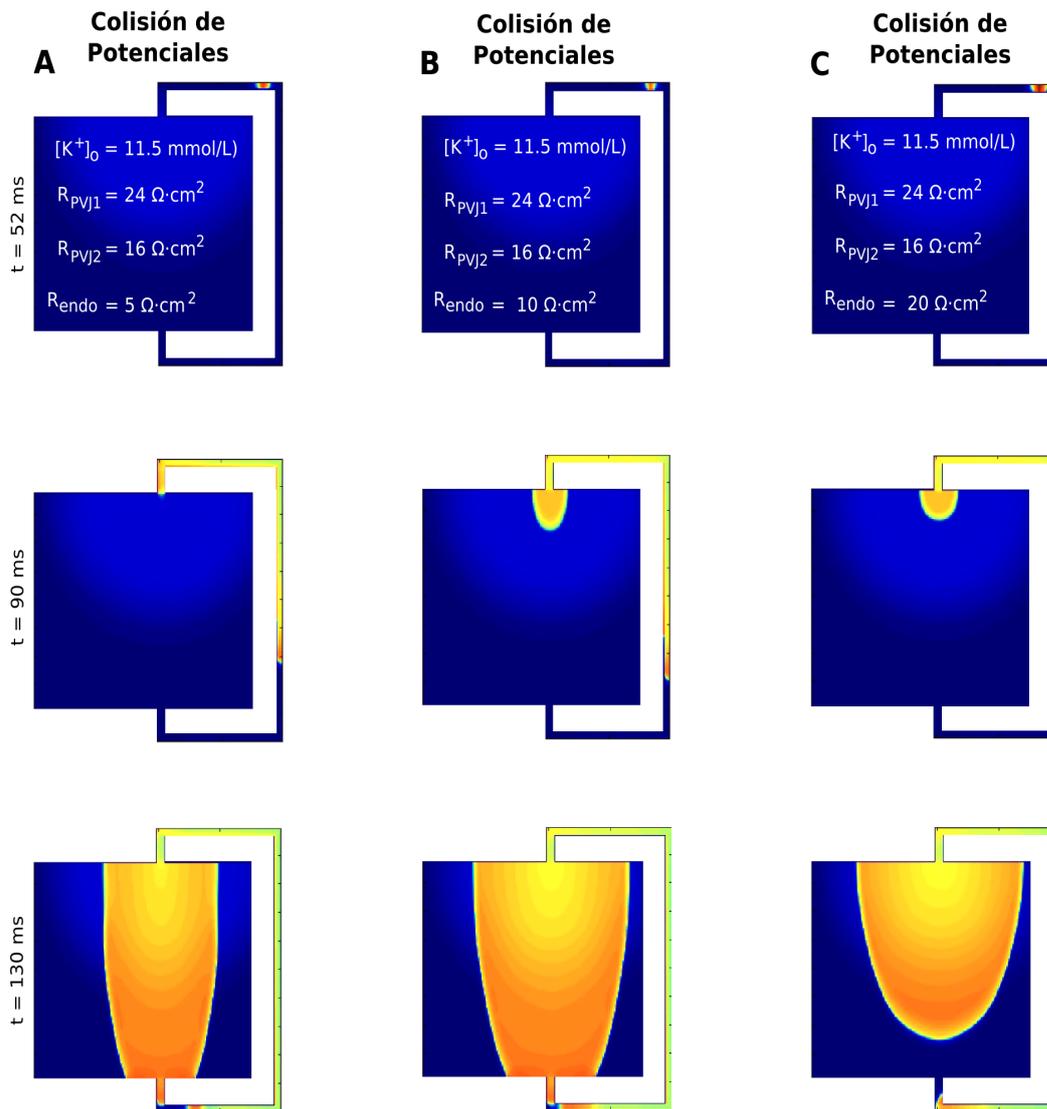


Figura 4.45 Efecto del incremento en la resistencia de tejido ventricular (R_{endo}) en la zona central isquémica 1B (CIZ1B) y en la zona de borde (BZ). Valores utilizados en los parámetros del modelo fueron: $R_{PVJ1} = 24 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{PVJ2} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[\text{K}^+]_o = 11.5 \text{ mmol/L}$. **Panel A.** $R_{endo} = 5 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel B.** $R_{endo} = 10 \Omega \cdot \text{cm}^2$. **Panel C.** $R_{endo} = 20 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

4.3.3. Efecto de la variación de $[\text{K}^+]_o$

El incremento en la concentración extracelular de potasio es otro evento que ocurre en episodios de isquemia regional. Con el modelo bidimensional desarrollado se estudió la influencia que tiene esta concentración en las características de conducción de potenciales de acción de Purkinje a ventrículo (P-V) y de ventrículo a Purkinje (V-P). En figura 4.46 se muestran tres simulaciones con diferentes incrementos de $[\text{K}^+]_o$. Los valores utilizados fueron 11.5, 11.8 y 12 mmol/L. Las resistencias de unión R_{PVJ1} y R_{PVJ2} se fijaron a 24 y 16 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, respectivamente y

la resistencia de tejido ventricular se incrementó un 100%. El tiempo de simulación se fijó en 800 ms y se utilizó el mismo protocolo de estimulación de simulaciones anteriores.

En el panel A de la figura 4.46 para una $[K^+]_o = 11.6$ mmol/L, la propagación del frente de onda de potencial se llevo a cabo de Purkinje a ventrículo a través de R_{PVJ1} . El incremento de la concentración extracelular de potasio en la zona isquémica 1B y en la zona de borde (límite superior) alteró el potencial de membrana de reposo, y la amplitud y duración del potencial de acción. A mayor concentración de $[K^+]_o$, mayor reducción en la amplitud y duración del potencial de acción. En el caso del potencial de la membrana celular de reposo (V_{rest}), a mayor $[K^+]_o$ se observó que V_{rest} se hizo menos negativo. La velocidad de conducción también fue afectada.

Posteriormente, la $[K^+]_o$ se modificó de 11.6 a 11.8 mmol/L, en el panel B de la figura 4.46 se muestran 3 fotogramas para esta simulación. El frente de onda requirió más tiempo para alcanzar la unión Purkinje-ventrículo sana (PVJ2) pero también se produjo colisión de potenciales. Para los casos mostrados en los paneles A y B de la figura 4.46 los frentes de onda colisionaron en células de Purkinje. Cuando la $[K^+]_o$ se fijó en 12 mmol/L, la velocidad de conducción tuvo un comportamiento distinto, aumentó en lugar de reducirse.

En el panel C de la figura 4.46 la colisión de potenciales ya se había producido, en cambio para las simulaciones de los paneles A y B aún no había ocurrido. Es posible que esta situación se debió a que el potencial de membrana de reposo fue menos negativo y el umbral para la despolarización de las células de endocardio fue menor. En el modelo 1D a partir de valores mayores 11.8 mmol/L en $[K^+]_o$ se produjo bloqueo en la conducción, para el modelo 2D ese comportamiento se logró pero a concentraciones mayores de 14.2 mmol/L. La diferencia en el bloqueo en la conducción en los modelos 1D y 2D cuando se incrementó la concentración extracelular de potasio, podría deberse a la modelización de la unión Purkinje ventrículo que en el modelo 2D tenía una dimensión mayor, lo que permitiría una mayor corriente que excitaría a las células ventriculares permitiendo conducción P-V a una $[K^+]_o$ más elevada. Los resultados muestran que también el espesor del haz de fibras de Purkinje podría afectar a la relación fuente-sumidero del acoplamiento Purkinje-ventrículo isquémico 1B.

En la figura 4.47 se muestran los potenciales de acción para las tres zonas de tejido ventricular. En dicha figura se observa la afectación en la amplitud y duración de los APs debido a una concentración extracelular de potasio de 12 mmol/L y las condiciones de isquemia 1B. En la figura también se muestran dos APs obtenidos en los extremos del haz de fibras de Purkinje.

De acuerdo a los resultados, a $[K^+]_o$ mayores de 14.2 mmol/L se produce blo-

queo unidireccional. Para $[K^+]_o$ menores a 14.2 mmol/L se observa colisión de potenciales en las células de endocardio o en las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ2} . La colisión de potenciales se debe a que las dos uniones Purkinje-ventrículo permiten conducción P-V.

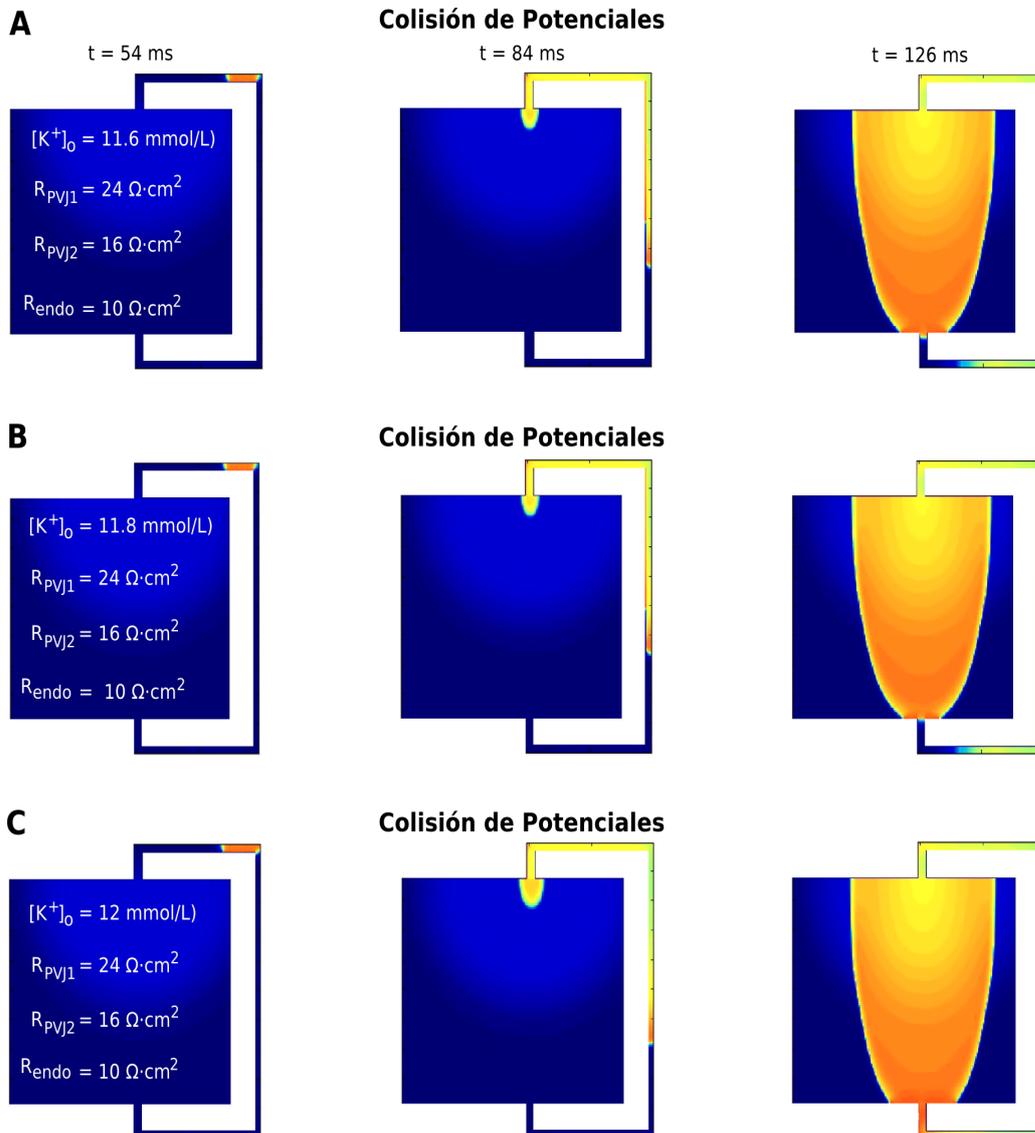


Figura 4.46 Efecto del incremento en la $[K^+]_o$ de las células ventriculares de la zona central isquémica 1B. **Panel A.** $[K^+]_o = 11.6 \text{ mmol/L}$. **Panel B.** $[K^+]_o = 11.8 \text{ mmol/L}$. **Panel C.** $[K^+]_o = 12 \text{ mmol/L}$.

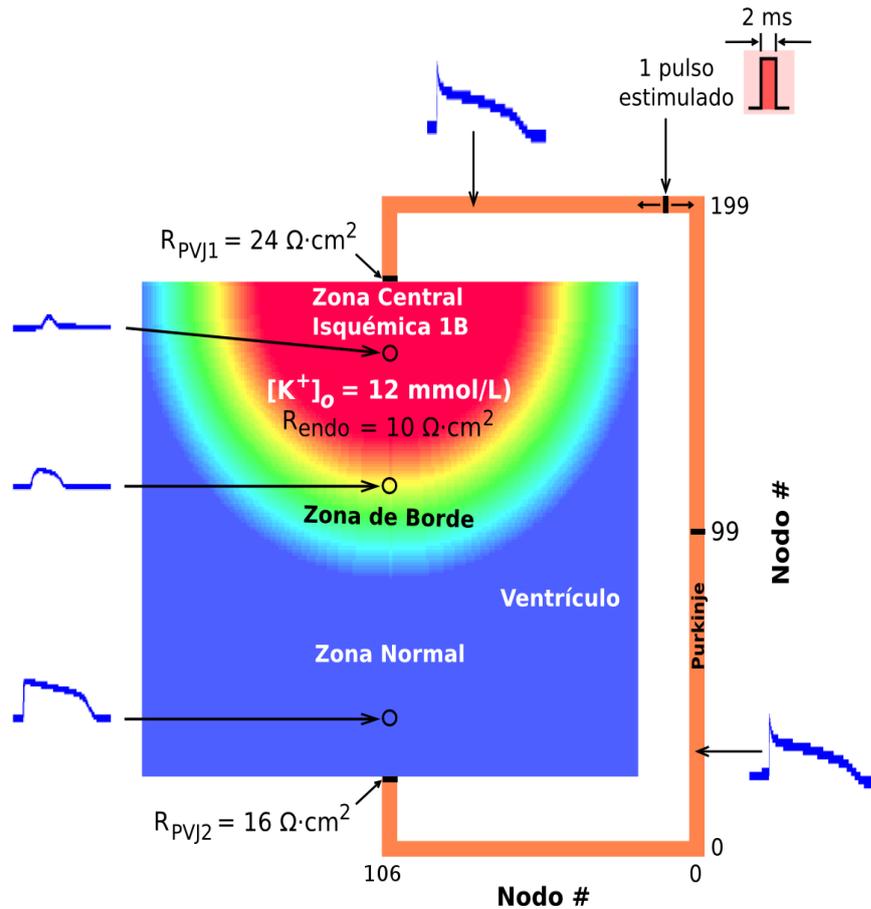


Figura 4.47 Potenciales de acción obtenidos en las tres zonas del tejido ventricular y en el haz de fibras de Purkinje. Se incrementó el valor de la resistencia intercalares en la zona central isquémica 1B y en la zona de borde. En la zona normal ventricular el valor de R_{endo} fue de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

4.3.4. Generación de reentradas

El modelo bidimensional desarrollado permitió caracterizar un tipo de reentrada que se induce debido a bloqueos unidireccionales que se producen en las células de endocardio bajo condiciones de isquemia 1B que se localizan en la proximidad de uniones Purkinje-ventrículo (zona central isquémica 1B). Para la generación de reentradas es necesario que las células de Purkinje cercanas a las uniones puedan ser reexcitadas, lo que puede alcanzarse mediante un retardo apropiado para el frente de onda que se propaga a través de R_{PVJ2} y que acopla a las fibras de Purkinje con tejido ventricular sano. Para lograr un retardo adecuado, las dimensiones de Purkinje y ventrículo tuvieron que incrementarse, lo que implicó un costo computacional mayor. Las fibras de Purkinje se ajustaron un tamaño de 2×664 nodos y el tejido ventricular tuvo una dimensión de 275×250 nodos. Para que se produjera bloqueo unidireccional en la conducción con las nuevas dimensiones del modelo 2D, la concentración extracelular de potasio se tuvo que incrementar aún más, a un

valor mayor o igual a 14.2 mmol/L. El modelo fue estimulado con un pulso de 2 ms de duración y una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico. El pulso se aplicó a los 50 ms del inicio de las simulaciones y a una distancia de 2 cm (equivalente a 200 nodos de Purkinje) de la unión Purkinje-ventrículo R_{PVJ1} (ver figura 3.16 para más detalles).

De acuerdo a los resultados, en el caso mostrado en la figura 4.48, el frente de onda despolarizante que se desplazaba a través de Purkinje alcanzaba la unión Purkinje-ventrículo R_{PVJ2} en 85 ms (con una velocidad de conducción de 55 cm/s). Posteriormente, el frente de onda se propagaba por ventrículo y el tiempo necesario para que este frente de onda alcanzara la otra unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ1}) fue de 275 ms. El tiempo total para que el frente de onda despolarizara nuevamente a las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ1} y generar reentrada fue de 360 ms. El ADP_{90} de las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ1} fue de 288 ms y la separación entre los potenciales de acción en esas células fue de 311 ms cuando se generaba reentrada. Se puede considerar que el tiempo mínimo para que se genere reentrada en el modelo bidimensional implementado es de aproximadamente 320 ms.

En la figura 4.48 se muestra la evolución de la propagación de los potenciales de acción en Purkinje y en ventrículo para un tiempo de simulación de 800 ms. Los fotogramas relevantes se describen a continuación:

Fotograma B: t = 106 ms. La resistencia de acoplamiento R_{PVJ1} se incrementó un 60% con respecto al valor de control ($16 \Omega \cdot \text{cm}^2$). El incremento en la resistencia de unión Purkinje-ventrículo ($R_{PVJ1} = 25.6 \Omega \cdot \text{cm}^2$) y en la resistencia de endocardio ($R_{endo} = 8 \Omega \cdot \text{cm}^2$) provocaron bloqueo en la propagación de los potenciales de acción generados por el estímulo aplicado. El bloqueo en la conducción ocurrió en las células cercanas a la resistencia R_{PVJ1} .

Fotograma C: t = 144 ms. La otra resistencia de acoplamiento, R_{PVJ2} , permitió la conducción entre el haz de fibras de Purkinje y la zona normal de endocardio.

Fotograma F: t = 404 ms. La propagación del frente de onda continuó por la zona de borde y por la zona isquémica 1B y estaba a punto de reexcitar a las células de Purkinje cercanas a R_{PVJ1} .

Fotograma G: t = 423 ms. La propagación de los potenciales despolarizó las células de un extremo de las fibras de Purkinje. El bloqueo unidireccional permitió la propagación de ventrículo a Purkinje (V-P), esta situación fue el origen de la reentrada.

Fotograma K: t = 559 ms. La propagación de los potenciales a través de Purkinje alcanzó nuevamente la zona normal de endocardio. La reentrada había completado un ciclo.

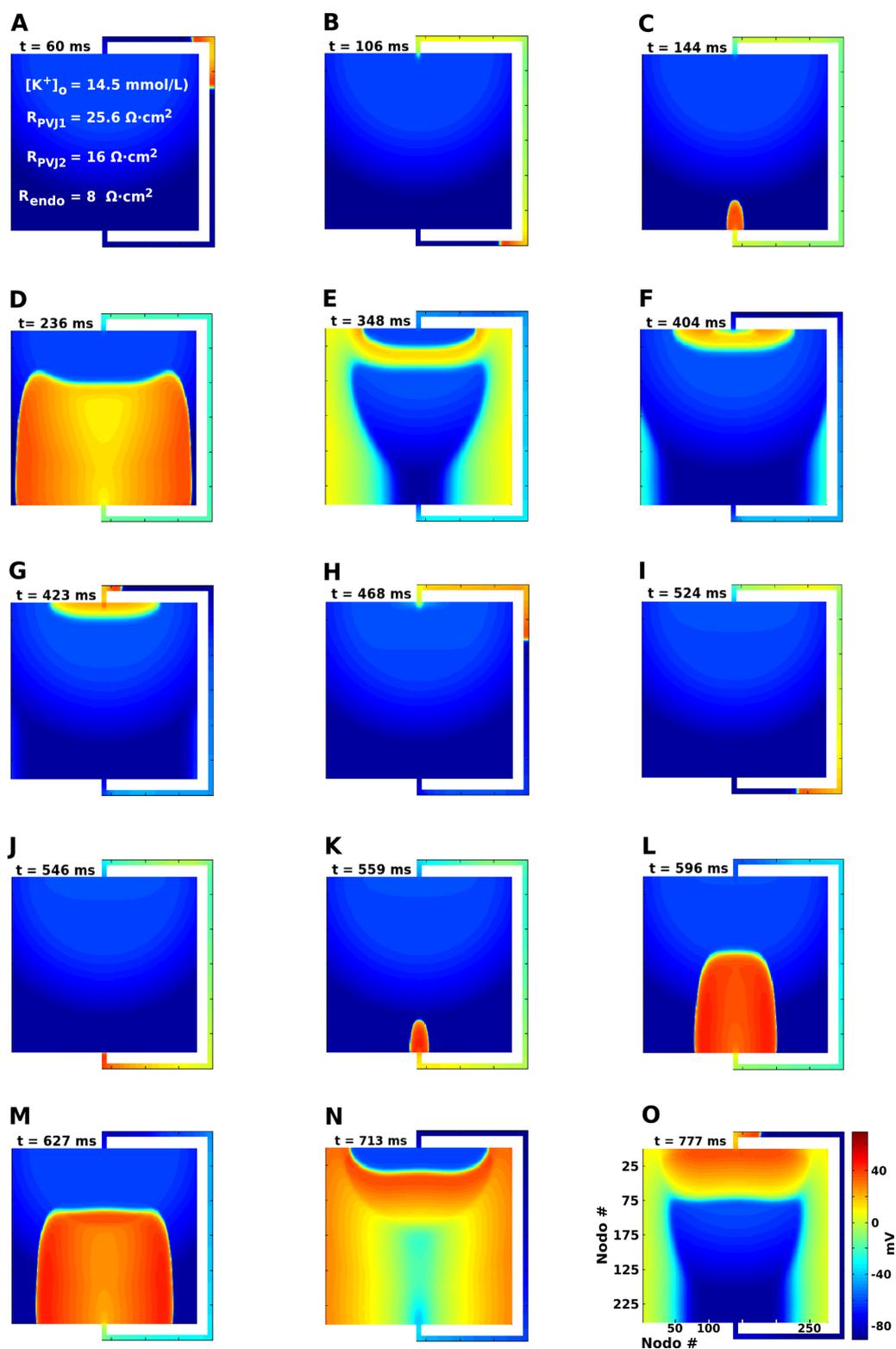


Figura 4.48 Reentrada obtenida con el modelo 2D con dimensiones de 2×664 nodos de Purkinje y de 275×250 nodos de endocardio. Condiciones utilizadas en las simulaciones: $R_{PVJ1} = 25.6 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{PVJ2} = 16 \Omega \cdot \text{cm}^2$, $R_{endo} = 8 \Omega \cdot \text{cm}^2$ y $[K^+]_o = 14.5$ mmol/L.

Fotograma O: $t = 777$ ms. La propagación de los potenciales recorrió la zona de borde y la zona isquémica 1B y despolarizó nuevamente las células del haz de fibras de Purkinje cercanas a la unión R_{PVJ1} . En ese instante de simulación se inició un nuevo ciclo de la reentrada.

El modelo bidimensional de fibras de Purkinje acopladas mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a tejido endocárdico isquémico 1B permitió probar que bloques unidireccionales en la conducción Purkinje-ventrículo podrían tener características arritmogénicas. Los resultados muestran que la combinación del incremento en la resistencia de las uniones P-V y del tejido endocárdico pueden facilitar la generación de reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. El mecanismo desencadenante de las reentradas podría estar relacionado con un retardo suficiente, que requiere una trayectoria Purkinje-ventrículo larga, para que las células de Purkinje puedan ser reexcitadas. Estudios experimentales han mostrado que endocardio y Purkinje pueden ser responsables de la génesis de actividad arritmogénica, por ejemplo taquicardia ventricular (VT) posterior a la reperfusión de tejido isquémico [Arnar y Martins, 2002].

Discusión

En el presente trabajo se han propuesto modelos unidimensionales y bidimensionales de tejido ventricular y de fibras de Purkinje para el estudio del fenómeno de reflexión cardiaca y reentradas en la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia. Los modelos implementados se utilizaron para plantear los posibles mecanismos responsables de su generación.

Mediante el modelo 1D implementado para reflexión cardiaca, el cual consiste en un segmento de fibra ventricular bajo condiciones normales (segmento normal) acoplado a otro segmento de fibra bajo condiciones de EADs (segmento anormal), se estudiaron las condiciones que favorecerían la generación de posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2 y cómo estas oscilaciones en el potencial de membrana, podrían inducir latidos ectópicos reflejados. Para la generación de EADs se incrementó la corriente I_{CaL} y se bloquearon las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} en el segmento anormal de la fibra.

El modelo unidimensional de isquemia 1B desarrollado permitió estudiar la interacción entre Purkinje y ventrículo sano e isquémico 1B. En las simulaciones realizadas se utilizaron las siguientes configuraciones 1D: ventrículo isquémico 1B, Purkinje-ventrículo sano, Purkinje-ventrículo isquémico 1B y Purkinje ventrículo 1B con una estructura en anillo. El estudio de la generación de reentradas se hizo mediante el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B con estructura en anillo y además este modelo se tomó como referencia para implementar el modelo bidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B. El modelo 2D se utilizó para estudiar la interacción de un haz de fibras de Purkinje y una superficie rectangular de tejido ventricular compuesta por células de endocardio bajo condiciones de isquemia regional 1B. Una parte importante del presente trabajo fue el estudio de las características de la conducción Purkinje-ventrículo (P-V) y ventrículo-Purkinje (V-P) y las condiciones para la generación de reentradas con los modelos 1D y 2D.

En este capítulo se resumen los principales hallazgos derivados del estudio llevado a cabo, se discuten los resultados obtenidos con los diferentes modelos imple-

mentados y finalmente se consideran las limitaciones de la modelización matemática y de la simulación por ordenador en el estudio de reflexión cardiaca y la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia.

5.1. Principales hallazgos

El avance en la formulación de modelos celulares cardiacos y la mejora tecnológica en las capacidades de cálculo de los ordenadores han hecho posible la modelización computacional de diversas patologías en el área de cardiología. Los modelos implementados en el presente trabajo se han utilizado en el estudio de la reflexión cardiaca y de reentradas en la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por episodios de isquemia regional y los principales hallazgos encontrados son:

a) Reflexión cardiaca

- Se sugiere por primera vez que el fenómeno de reflexión puede inducirse por posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2 generadas en una zona de tejido ventricular.
- Cuando el bloqueo de la corriente I_{Ks} es mayor del 90% y el incremento de la corriente I_{CaL} es del 100% en un segmento de fibra ventricular de corazón de cobaya, existe la probabilidad de que se generen EADs de fase 2, las cuales podrían inducir latidos ectópicos reflejados en fibras ventriculares vecinas fisiológicamente sanas. La reflexión cardiaca inducida es de dos tipos, latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA) o un latido ectópico reflejado único (SRB). El porcentaje de bloqueo de la corriente I_{Ks} que induciría reflexión, podría ser diferente en fibras ventriculares de otras especies de animales.
- El cambio en el acoplamiento entre dos segmentos de fibra ventricular compuestos por células de epicardio, un segmento bajo condiciones normales y el otro bajo condiciones de EADs de fase 2, produciría dos situaciones:
 1. Para bloqueos severos de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} y del incremento del 100% de I_{CaL} , la inducción de múltiples latidos ectópicos reflejados se reduce a medida que el desacoplamiento entre los segmentos se incrementa. A mayor valor de resistencia de acoplamiento R, menor es la probabilidad de que se genere reflexión.
 2. Existe un rango de acoplamiento intermedio que facilita la inducción de latidos ectópicos reflejados para bloqueos moderados de I_{Kr} e I_{Ks} . El rango de acoplamiento es variable y tendría una dependencia del bloqueo de la corriente I_{Kr} . A menor bloqueo de I_{Kr} , mayor es el rango de acoplamiento intermedio que facilita la inducción de reflexión. Un acoplamiento bajo es antiarrítmico.

b) Fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia

- El lugar de autogeneración de potenciales de Purkinje cambia debido a la interacción de las fibras de Purkinje acopladas a través de una unión Purkinje-ventrículo (PVJ) con una fibra ventricular bajo condiciones de isquemia fase 1B. A mayor concentración extracelular de potasio en la fibra ventricular, más cercano a la unión Purkinje-ventrículo es el lugar de autogeneración de potenciales en fibras de Purkinje.
- El desacoplamiento celular, el cual es inducido por las condiciones de isquemia regional 1B, de una fibra ventricular compuesta por células de endocardio acoplada a una fibra de Purkinje a través de una unión Purkinje-ventrículo provoca tres situaciones:
 1. El inicio en el desacoplamiento entre las células de endocardio de la fibra ventricular isquémica 1B produce bloqueo unidireccional en las células de endocardio cercanas a la unión Purkinje-ventrículo, es decir, bloqueo en la propagación de potenciales de Purkinje a ventrículo isquémico 1B (P-V1B) y conducción de ventrículo isquémico 1B a Purkinje (V1B-P).
 2. El desacoplamiento moderado entre las células de endocardio de la fibra ventricular isquémica 1B facilita la propagación de potenciales de Purkinje a ventrículo isquémico 1B (P-V1B) y de ventrículo isquémico 1B a Purkinje (V1B-P). El rango de desacoplamiento de la fibra ventricular donde se favorece la propagación de potenciales depende de la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$). A mayor $[K^+]_o$, menor es el rango donde se facilita la propagación.
 3. Un desacoplamiento muy alto de las células de endocardio isquémico 1B provocan bloqueo bidireccional, bloqueo de Purkinje a ventrículo isquémico 1B (P-V1B) y bloqueo de ventrículo isquémico 1B a Purkinje (V1B-P).
- En las simulaciones llevadas a cabo con el modelo unidimensional (1D) de una fibra de Purkinje acoplada a ventrículo isquémico 1B, cuando la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}) se incrementa hasta un 150% ($40 \Omega \cdot \text{cm}^2$), el rango de desacoplamiento bajo o intermedio de las células ventriculares de endocardio isquémicas 1B donde se produce bloqueo unidireccional (UDB) es mayor.
- Cuando la trayectoria de un circuito en anillo Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje (P-V1B-P) es lo suficientemente larga y además se produce bloqueo unidireccional debido al incremento de la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo y al desacoplamiento bajo o intermedio de ventrículo isquémico 1B, la probabilidad de que se produzcan reentradas en el circuito es mayor.

- Cuando la trayectoria de un circuito en anillo Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje (P-V1B-P) es lo suficientemente larga, un desacoplamiento severo o alto entre las células de la fibra ventricular isquémica 1B es antiarrítmico, es decir, la probabilidad de reentradas en el circuito disminuye debido a que el bloqueo unidireccional no se produce.
- Las simulaciones realizadas con el modelo de isquemia 1B bidimensional (2D) indican que la combinación del incremento moderado en la resistencia de las uniones P-V y de tejido endocárdico pueden facilitar la generación de reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B-Purkinje. El mecanismo desencadenante de las reentradas sostenidas estaría relacionado con un retardo suficiente, que requiere una trayectoria Purkinje-ventrículo larga para la reexcitación de las células de Purkinje.

5.2. Arritmias ventriculares generadas por reflexión

El fenómeno de reflexión cardiaca descrito por Wit y colaboradores, y por Antzelevitch y colaboradores [Wit, Hoffman y Cranefield, 1972; Antzelevitch et al., 1980], ocurre cuando un frente de onda que se propaga a través de una fibra ventricular alcanza una zona de la fibra con excitabilidad reducida produciéndose otro frente de onda que se propaga en sentido opuesto. En el presente apartado se discutirán los resultados obtenidos con el modelo implementado para el estudio de este fenómeno arrítmico en fibras ventriculares. Lo que se discutirá a continuación es la modelización matemática de la reflexión cardiaca, la inducción de reflexión por EADs de fase 2, la importancia del acoplamiento entre los segmentos de la fibra modelizada, el posible mecanismo de generación de reflexión cardiaca y finalmente la actividad ectópica generada por reflexión en casos clínicos. Se debe destacar, que por primera vez se sugiere que el fenómeno de reflexión podría ser inducido en fibras ventriculares por EADs de fase 2.

5.2.1. Modelización matemática del fenómeno de reflexión

El término reflexión fue sugerido por Wit, Cranefield y Hoffman a principios de la década de los años 70, cuando realizaron estudios de las características de la propagación de potenciales de acción de respuesta lenta en fibras de Purkinje [Cranefield y Hoffman, 1971; Wit, Hoffman y Cranefield, 1972]. Lo que observaron Cranefield y colaboradores fue que cuando un impulso que se propagaba en fibras de Purkinje alcanzaba una zona deprimida sufría un enlentecimiento en la conducción, el impulso podía continuar propagándose pero también se producía otro impulso que se propagaba en sentido opuesto, siguiendo la misma trayectoria que el impulso que lo había provocado. Posteriormente, la reflexión cardiaca fue estudiada con modelos experimentales por Antzelevitch, Jalife y Moe quienes también utilizaron fibras de Purkinje [Antzelevitch et al., 1980; Jalife y Moe, 1981]. En

sus estudios experimentales emplearon fibras que se colocaban en una cámara de tres compartimentos. En estos modelos experimentales se deprimía la zona central de la fibra utilizando dos formas: zona central *isquémica* o zona central con *sacaro-sa*. La zona central isquémica era preparada con una solución de Tyrode modificada la cual contenía principalmente entre 15 y 22 mM de KCl. La excitabilidad del segmento de fibra colocado en el compartimento central era modificada mediante una concentración alta de potasio, lo que producía una disminución en la velocidad de conducción de los potenciales de esa zona de la fibra. La zona central con sacaro-sa era perfundida con una solución de sacarosa pura y dextrosa. La zona central isquémica y la zona central con sacarosa eran utilizadas como regiones de bloqueo de la conducción [Antzelevitch y Moe, 1981; Antzelevitch et al., 1980]. Las fibras de Purkinje en los modelos experimentales de Antzelevitch y colaboradores eran divididas en segmento proximal, segmento inexcitable y segmento distal. Cuando se estimulaba el segmento proximal, el impulso que se propagaba por las fibras de Purkinje era transmitido hacia el segmento distal después de un retardo muy prolongado provocado por el segmento inexcitable. Cuando el retardo provocado era lo suficientemente grande, la transmisión electrotónica en dirección inversa producida en el segmento inexcitable podía reexcitar al segmento proximal. Antzelevitch y colaboradores identificaron a este fenómeno como reflexión cardiaca. Por otra parte, en los modelos experimentales se utilizaron fibras de Purkinje de diferentes especies animales, Wit et al. estudiaron el fenómeno con fibras de Purkinje caninas [Wit, Hoffman y Cranefield, 1972], Antzelevitch et al. [Antzelevitch et al., 1980] emplearon fibras de Purkinje vacunas y caninas, y Jalife y Moe [Jalife y Moe, 1981] experimentaron con fibras de Purkinje bovinas y caninas. Además, el fenómeno de reflexión cardiaca también ha sido identificado en fibras ventriculares, Rozanski et al. [Rozanski et al., 1984] lo observaron en tejido ventricular aislado de corazones felinos y caninos. Los modelos experimentales mostraron que el fenómeno de reflexión ocurría en fibras de Purkinje y en tejido ventricular. Sin embargo, la reflexión cardiaca sólo se observó en segmentos de fibra de 4 a 12 mm de longitud y no se comprobó si el fenómeno se generaba en corazones intactos. Además, los mecanismos responsables del fenómeno no pudieron ser definidos con precisión, la transmisión electrónica o una reentrada en un microcircuito en el segmento inexcitable podrían ser la causa de dicho fenómeno.

El fenómeno de reflexión cardiaca ha sido escasamente abordado mediante modelización computacional tanto en fibras de Purkinje como en fibras ventriculares. Uno de los modelos computacionales de reflexión cardiaca fue desarrollado por Aslanidi y Mornev, quienes modelizaron la actividad eléctrica de fibras de Purkinje con el modelo del potencial de acción de McAllister-Noble-Tsien. Estos investigadores observaron que para un rango reducido de parámetros del sistema se producía la reflexión de pulsos que habían colisionado y no su aniquilación. Cuando ocurría reflexión, encontraron que detrás del pulso que se propagaba había un frente de onda subumbral de amplitud baja que era responsable de la generación de ese fenómeno [Aslanidi y Mornev, 1999]. Por otra parte, Cabo y Barr implementaron

un modelo computacional para el fenómeno de reflexión que habían observado los grupos de trabajo de Cranefield y Antzelevitch en fibras de Purkinje. El modelo fue utilizado en el estudio de los mecanismos y las condiciones de generación del fenómeno [Cabo y Barr, 1992b]. Cabo y Barr encontraron que existía un rango de resistencia crítica que facilitaría la generación de reflexión. Aunque el rango que encontraron era muy estrecho, para una resistencia de acoplamiento $R = 10.9438 \text{ k}\Omega\text{-cm}$ se producía reflexión, pero para 10.5 y 10.94381 $\text{k}\Omega\text{-cm}$ no se inducía. Otro modelo matemático de reflexión diferente, considerando tejido ventricular, fue publicado por Roshchevsky y colaboradores quienes desarrollaron un modelo de la reflexión de los frentes de onda de activación en miocardio ventricular de corazones de oveja [Roshchevsky et al., 2005]. El modelo utilizado por Roshchevsky y colaboradores en el estudio mencionado, fue un modelo uniforme de doble capa eléctrica, diferente al implementado en el presente trabajo.

La reflexión cardiaca es un fenómeno que a veces se ha estudiado con modelos experimentales y en otras ocasiones con modelos matemáticos. Las simulaciones llevadas a cabo en la presente Tesis Doctoral muestran la evidencia de que un nuevo mecanismo puede inducir reflexión en fibras ventriculares, diferente a los mecanismos propuestos por los distintos grupos de investigación que han estudiado el fenómeno. El mecanismo encontrado involucra a la generación y propagación de posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2. En el aspecto clínico, las EADs de fase 2 inducidas en endocardio o subendocardio pueden ser el origen de actividad desencadenante (*trigger activity*) que a su vez está relacionada por ejemplo, con las arritmias ventriculares debidas al síndrome del intervalo QT prolongado adquirido [Takahashi, 2005]. La reflexión cardiaca observada es inducida por despolarizaciones tempranas de fase 2 generadas en un segmento de fibra ventricular con una longitud de 1 cm (segmento anormal). Las células del segmento bajo condiciones de EADs presentan una dispersión en la duración del potencial de acción (APD), tal como se observa en la figura 4.8 del Capítulo de Resultados. Las células del segmento anormal que se localizan más próximas a las células del segmento normal presentan un APD más corto y EADs con mayor amplitud. Cuando ha terminado el periodo refractario en las células del segmento normal, las EADs generadas en el segmento anormal pueden despolarizar nuevamente a las células del segmento normal, induciéndose latidos ectópicos que se propagan en sentido opuesto a los potenciales generados por la estimulación de la fibra. La dirección de propagación de los latidos ectópicos es similar a la observada en el fenómeno de reflexión reportado por Cranefield y colaboradores [Cranefield y Hoffman, 1971]. Sin embargo, el mecanismo que induce este tipo de reflexión en las simulaciones llevadas a cabo es novedoso, debido a que es definitivamente diferente a los mecanismos propuestos anteriormente. Se plantea además la sugerencia, de que este tipo de mecanismo debiera de corroborarse de manera experimental.

El modelo del potencial de acción utilizado en las simulaciones fue desarrollado por Luo y Rudy para corazón de cobaya, incluyendo la última actualización

que fue realizada en el año 2000 (Luo-Rudy fase II, LRd00). El modelo celular de Luo-Rudy se ha utilizado para modelizar distintas patologías cardíacas con éxito. El fenómeno de reflexión se observó en segmentos de fibra constituidos por células de endocardio, células M y células de epicardio conectadas longitudinalmente. Sin embargo, la actividad ectópica fue ligeramente mayor en segmentos de fibra compuestos por células M. La velocidad de conducción de los potenciales de acción obtenida en las simulaciones por ordenador con fibras ventriculares bajo condiciones normales fisiológicas fue de 46 cm/s, que concuerda con los datos obtenidos experimentalmente para miocardio ventricular de cobaya, de 45 a 71 cm/s [Buchanan et al., 1985; Hasegawa et al., 1990].

En el modelo matemático de reflexión implementado, se modelizó una región de fibra ventricular dañada o no excitable mediante una resistencia de acoplamiento (R) ubicada entre los segmentos normal y anormal de la fibra. La variación del acoplamiento entre los segmentos del modelo se hizo modificando el valor de R en un rango de 5 a 30 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ en la mayoría de las simulaciones realizadas. Otros estudios han utilizado un rango de valores similares, Strom y colaboradores utilizaron un rango de acoplamiento de 1.5 a 31 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ en una fibra ventricular compuesta de 180 células [Strom et al., 2010]. Pollard y colaboradores utilizaron un rango de acoplamiento de 4 a 35 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ entre las células ventriculares de un segmento de fibra de 1 cm de longitud [Pollard et al., 2002]. En los modelos experimentales de Antzelevitch, Jalife, Moe y colaboradores las fibras de Purkinje o ventriculares se dividían en tres segmentos o zonas, el segmento proximal, el segmento central y el segmento distal (ver figura 5.1). La resistencia extracelular de la zona central se controlaba mediante una trayectoria externa de Ag/AgCl con un rango de ajuste de 0 a 60 k Ω . La resistencia externa se colocaba en paralelo con la zona central y conectaba las zonas adyacentes, las zonas proximal y distal. La trayectoria externa permitía ajustar el grado de bloqueo de la zona central [Jalife y Moe, 1976; Jalife y Moe, 1981; Antzelevitch et al., 1980]. La modelización de una zona de fibra no excitable es diferente en el modelo de reflexión desarrollado, cuando se compara con las características de la zona central de los modelos experimentales de Antzelevitch y colaboradores [Antzelevitch y Moe, 1981; Antzelevitch et al., 1980; Antzelevitch, 2001]. La longitud de la barrera resistiva en el modelo implementado es corta, se ubica entre las células #99 y #100 de la fibra modelizada. En cambio, la zona central de los modelos experimentales tenía una longitud de 1.5 a 3.5 mm.

La zona central de los estudios experimentales provocaba un gran retardo en la propagación de los potenciales entre los segmentos proximal y distal, lo que producía una propagación discontinua. La zona central y la trayectoria externa conectadas en un arreglo paralelo provocaban un retardo con un rango de variación de 20 a 160 ms en los modelos experimentales, para valores de resistencia externa de 0 y 30 k Ω [Jalife y Moe, 1981]. En el modelo computacional de fibras de Purkinje de Cabo y Barr el fenómeno de reflexión ocurría para un retardo aproximado de 300 ms (retardo P-D), que es un retardo grande, lo que confirma la propagación

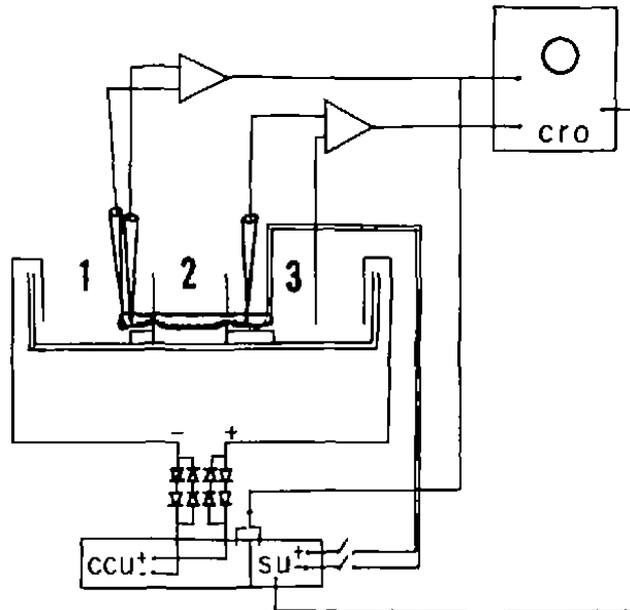


Figura 5.1 Esquema del modelo experimental de Antzelevitch, Jalife, Moe y colaboradores. Las fibras de Purkinje o ventriculares se colocaban en una cámara de tres compartimentos, indicados con los números 1, 2 y 3. La simbología de la figura corresponde a: **cro** = osciloscopio, **ccu** = fuente de corriente constante y **su** = estimulador ([Jalife y Moe, 1976], figura 1).

discontinua en ese modelo. En el modelo de reflexión implementado en la presente Tesis Doctoral, el retardo debido a la resistencia de acoplamiento R es muy pequeño, para $R = 5 \Omega\text{-cm}^2$ es de 0.22 ms y aumenta para una R de $30 \Omega\text{-cm}^2$ a 0.8 ms. El retardo se estimó considerando la última célula del segmento normal y la primera del segmento anormal (células #99 y #100, respectivamente). El retardo producido por R no es muy grande comparado con el valor del retardo entre pares de células de la fibra modelizada bajo condiciones normales fisiológicas que es de 0.21 ms. Los resultados con el modelo de reflexión implementado en el presente trabajo muestran que la propagación de los potenciales no presenta discontinuidad a lo largo de la fibra, excepto en la zona de la resistencia de acoplamiento R , pero la discontinuidad es pequeña comparada con la discontinuidad de los estudios experimentales.

En el modelo implementando el APD de las células del segmento bajo condiciones de EADs aumenta. El APD en el segmento anormal depende de las condiciones de bloqueo de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} y del incremento de la corriente I_{CaL} . Para condiciones severas de bloqueo de la corriente I_{Kr} , el APD era de 287 ms en endocardio, de 420 ms en células M y de 241 ms en epicardio (ver figuras 4.2, 4.3 y 4.4). Bloqueos severos de I_{Ks} provocan un incremento mucho mayor en el APD, incluso la repolarización de las células del segmento anormal no había finalizado a los 13 segundos de simulación en células de endocardio, células M y células de epicardio

(figuras 4.5, 4.6 y 4.7). En un estudio experimental realizado con preparaciones de ventrículo izquierdo canino, el APD en epicardio se modificaba de 226.2 ± 3.2 a 260.8 ± 5.2 ms y de 263.8 ± 1.7 a 323.0 ± 4.8 ms en células M, cuando se utilizaba el fármaco *dl*-sotalol que bloquea la corriente I_{Kr} [Yan et al., 2001]. En ese mismo estudio, cuando se empleaba otro fármaco para el bloqueo de la corriente I_{Ks} , el APD en células de epicardio era mayor, de hasta 356.8 ± 29.9 ms en células de epicardio. El bloqueo de I_{Ks} prolongaba en mayor grado el APD que el bloqueo de I_{Kr} , lo que concuerda con los resultados del presente trabajo. Por el contrario, en el modelo experimental de Rozansky et al. con fibras ventriculares [Rozanski et al., 1984], el APD de las células del segmento distal se reducía. A mayor concentración extracelular de potasio en la zona central del modelo, mayor era la reducción del APD en las células de segmento distal. En ese mismo modelo, la duración del potencial de acción de las células del segmento proximal aumentaba cuando se producía reflexión del Tipo I y el aumento se debía a despolarizaciones secundarias.

En cuanto a las dimensiones de la fibra modelizada matemáticamente para el estudio de reflexión, se utilizó una fibra de 2 cm de longitud y $22 \mu\text{m}$ de espesor. En los modelos experimentales de reflexión se han utilizado fibras cardiacas con distintas dimensiones. En el modelo experimental de Jalife y Moe, se emplearon fibras de Purkinje de 6 a 12 mm de longitud y de 500 a 800 μm de diámetro [Jalife y Moe, 1981], en tanto que para el modelo de Antzelevitch et al. la fibra utilizada tenía un longitud de 4 a 10 mm y de 400 a 800 μm de diámetro [Antzelevitch y Moe, 1981]. Por otra parte, en el modelo computacional de reflexión de Cabo y Barr para fibras de Purkinje, el segmento proximal tenía una longitud de 8 mm y el segmento distal se fijó en 4 mm [Cabo y Barr, 1992b]. En el caso del modelo experimental de reflexión de Rozanski y colaboradores, las fibras ventriculares felinas y caninas tenían una longitud de 4 a 9 mm. En base a lo anterior, las dimensiones consideradas para modelizar el fenómeno de reflexión en fibras ventriculares están dentro del rango utilizado en diferentes modelos experimentales.

Los resultados obtenidos muestran que, cuando en una zona de tejido ventricular existen las condiciones para la generación de posdespolarizaciones tempranas de fase 2, éstas pueden inducir reflexión hacia zonas vecinas de tejido ventricular sano. Este mecanismo es novedoso y pudiera ser importante en la inducción de latidos ectópicos y arritmias. Las características de generación y propagación de EADs han sido estudiadas por distintos grupos. Saiz y colaboradores mostraron que el acoplamiento entre dos segmentos de fibra ventricular, uno de ellos bajo condiciones que favorecían la generación de EADs, influye de manera relevante en la generación y propagación de EADs [Saiz et al., 1999]. Por otra parte, Monserrat y colaboradores encontraron que existe un rango crítico de condiciones de EADs que favorecen la generación de EADs en fibras de Purkinje y su propagación hacia tejido ventricular [Monserrat et al., 2000]. Ambos estudios sugieren que existe la probabilidad de que EADs generadas en tejido cardiaco proximal sean las responsables de la inducción de actividad ectópica en zonas ventriculares distales.

5.2.2. Reflexión inducida por EADs de fase 2

El fenómeno de reflexión observado por Jalife y Moe, Antzelevitch et al., y Rozanski y colaboradores ocurría bajo condiciones de propagación discontinua [Rozanski et al., 1984; Antzelevitch et al., 1980; Jalife y Moe, 1981]. Un retardo considerable ocurría entre los potenciales de acción registrados en los segmentos proximal y distal de los modelos experimentales. La zona central con excitabilidad deprimida retrasaba la propagación de los potenciales o los bloqueaba. En el caso de que el retardo fuera lo suficientemente grande para que las células del segmento proximal se hubieran repolarizado o estuvieran a punto de repolarizarse, los potenciales de acción del segmento distal podrían reexcitarlas, provocando reflexión. En el modelo de reflexión implementado en la presente Tesis Doctoral esto no ocurre, el fenómeno es inducido por un mecanismo distinto, por EADs de fase 2. El retardo en la propagación de potenciales entre los segmentos normal y anormal de fibra ventricular modelizada fue de 1.34 ms cuando la resistencia de acoplamiento R se ajustó a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ (ver figura 4.13). En contraste, en el modelo de Rozanski y colaboradores el retardo entre los potenciales de los segmentos proximal y distal cuando se inducía reflexión debía ser mayor a 30 ms. También es de destacar, que potenciales con “forma de pie” característicos de la propagación discontinua y observados en el segmento distal de los modelos experimentales de Antzelevitch, Jalife, Moe y colaboradores, no se obtuvieron en los segmentos normal y anormal de la fibra ventricular del modelo de reflexión desarrollado.

En el estudio del fenómeno de reflexión inducido por EADs de fase 2 se bloquearon las corrientes I_{K_s} e I_{K_r} en un rango del 0 al 100% y se incrementó la corriente I_{CaL} un 100% en las células de endocardio, células M o epicardio del segmento anormal. Trabajos experimentales han mostrado que cuando se incrementa la corriente de Ca^{2+} o se reducen las corrientes de K^+ o Na^+ , se pueden generar posdespolarizaciones tempranas de fase 2 o fase 3 [Saiz et al., 1999; Huelsing et al., 2000]. Las EADs se producen cuando el balance de la corriente total de membrana se invierte durante la repolarización de las células, es decir, de corriente de salida cambia a corriente de entrada. La inversión del balance de la corriente total de membrana puede ocurrir cuando se incrementan algunas corrientes de entrada o se reducen algunas corrientes de salida mediante fármacos o en pacientes que presenten defectos genéticos [Huffaker et al., 2004]. Huffaker y colaboradores utilizaron una versión modificada del modelo de Luo-Rudy para implementar tejidos cardiacos unidimensionales y bidimensionales con las corrientes I_{K_r} o I_{K_s} reducidas un 50% para simular el síndrome LQT (*long QT syndrome*). La reducción de dichas corrientes prolongó la duración del potencial de acción, pero sólo se observaron EADs cuando las corrientes se disminuyeron hasta el valor establecido para simular el síndrome LQT (50%).

De acuerdo a los resultados obtenidos, bajo las condiciones que se establecieron para favorecer la generación de EADs de fase 2, la prolongación del potencial

de acción fue mayor en las células localizadas en el extremo del segmento anormal, mientras más cerca se encontraba la célula del extremo del segmento, mayor fue su APD. Esta situación se puede observar en la figura 4.8 del capítulo de resultados. Por el contrario, las células del segmento anormal que se localizan más cerca de la resistencia de acoplamiento R se repolarizaron en menos tiempo. La prolongación del potencial de acción de las células del extremo del segmento pudo reexcitar a las células cercanas a R. La reexcitación generó una o varias posdespolarizaciones tempranas que se propagaron en sentido contrario a los potenciales de acción generados por el undécimo estímulo aplicado al modelo. La inducción de potenciales reflejados se debe a la transmisión de corrientes electrotónicas del segmento anormal hacia el segmento normal de la fibra.

El tipo de reflexión bajo análisis en el presente trabajo, es inducido por posdespolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2, como se ha mencionado anteriormente. Las EADs de fase 2 se producen en la fase 2 de repolarización de las células ventriculares y dentro de sus efectos está el aumento del APD. Rozanski y colaboradores definieron dos tipos de reflexión. La reflexión del tipo I se producía debido a una despolarización secundaria, la cual prolongaba el APD (APD_{50} de 168 ms) como se muestra en la figura 5.2. El retardo P-D necesario para este tipo de reflexión fue de 30 a 60 ms. La despolarización secundaria se producía en el segmento distal (D) que se propagaba hacia la zona central (G) la cual generaba una posdespolarización secundaria durante las fases 2 y 3 del AP de las células del segmento proximal (P). La despolarización secundaria en el segmento proximal pudiera ser considerada una posdespolarización temprana (EAD). Rozanski et al. plantearon la hipótesis de que si la despolarización secundaria fuera un fenómeno regenerativo, pudiera ser considerada una EAD. Para probar la hipótesis utilizaron $2 \mu\text{g/ml}$ de verapamil para perfundir el segmento proximal, esto no afectó las características de los potenciales de reflexión tipo I en ese segmento. En cambio, cuando se perfundía la zona central (*gap*) con verapamil, la reflexión tipo I era atenuada o eliminada y los potenciales tenían un APD más corto (APD_{50} de 78 ms) con un patrón similar al observado cuando no se producía reflexión. Rozanski et al. sugirieron que la reflexión de tipo I se debía a una imagen electrotónica de las respuestas retrasadas de la zona central [Rozanski et al., 1984].

La utilización de fármacos en el tratamiento de patologías cardiacas influye en la generación y supresión de posdespolarizaciones tempranas. Por ejemplo, el fármaco verapamil es considerado como un bloqueador de los canales de calcio y además de un supresor de postdespolarizaciones tempranas [Milberg et al., 2005]. Una concentración de 0.1 a $5 \mu\text{mol/l}$ de verapamil redujo el APD de fibras de epicardio, células M y endocardio de corazones felinos y también suprimió EADs [Aiba et al., 2005]. Estos estudios podrían sugerir la hipótesis de que la reflexión tipo I observada por Rozanski y colaboradores es producida por EADs que se generan en la zona central debido a la respuesta retrasada del segmento distal. El fenómeno de reflexión observado con el modelo implementado también es inducido por EADs, las

cuales se deben al bloqueo de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} y al incremento de la corriente I_{CaL} , mecanismo diferente con respecto al modelo experimental de Rozanski et al. En la práctica clínica el incremento de I_{CaL} se podría realizar mediante el fármaco agonista de calcio BAY K 8644 que incrementa el valor de la permeabilidad máxima de la corriente de calcio [Saiz et al., 1999], en tanto que el bloqueo de I_{Kr} e I_{Ks} se conseguiría con fármacos de la clase III. De los resultados obtenidos se plantea que la generación de EADs de fase 2 en una zona ventricular, aumenta la probabilidad de inducir el fenómeno de reflexión en zonas vecinas de ventrículo sanas. Considerando nuevamente el punto de vista clínico, una zona de ventrículo afectada pudiera ser capaz de generar EADs provocando el surgimiento de arritmias ventriculares, tal como ocurre en el síndrome del intervalo QT prolongado (LQTS, *Long QT Syndrome*) la cual es una enfermedad hereditaria o adquirida. En los pacientes con este tipo de síndrome, se ha observado una repolarización ventricular retrasada [Lankipalli et al., 2005].

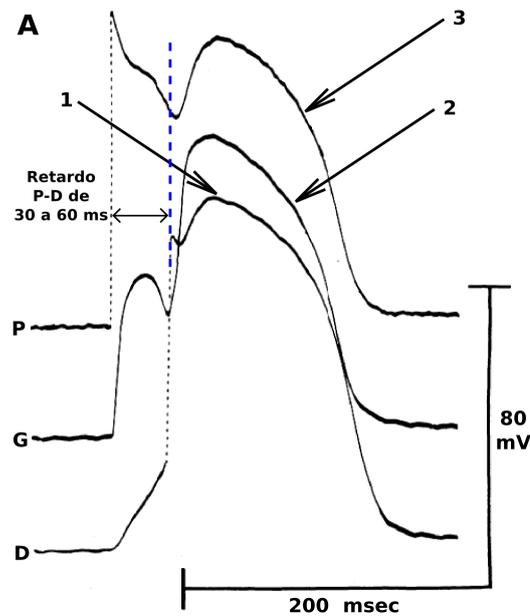


Figura 5.2 Potenciales de acción registrados en los segmentos P, G y D para la reflexión tipo I definida por Rozanski y colaboradores. En el potencial de acción retrasado del segmento distal (D) se observa una despolarización secundaria (indicada con el número 1). En la zona central G, la despolarización secundaria es más notoria (señalada con el número 2). La despolarización secundaria induce una posdespolarización temprana en el segmento proximal (P) indicada con el número 3 ([Rozanski et al., 1984], panel A de la figura 5).

Además, en el caso de la corriente I_{Kr} , ésta tiene un papel importante en la repolarización de las células ventriculares. Aunque el bloqueo de la corriente I_{Kr} prolongó el APD de las células del segmento anormal, no se generó reflexión. En cambio, el bloqueo severo (mayor del 90%) de la corriente I_{Ks} generó los dos tipos

de reflexión, SRB y RTA. El bloqueo de ambas corrientes, provocó la inducción del fenómeno de reflexión para bloqueos menos severos de I_{K_S} en los tres tipos de células ventriculares de la pared cardiaca. Los potenciales de acción reflejados se propagaron en sentido opuesto a la dirección de propagación de los APs generados por la estimulación de la fibra.

5.2.3. Importancia de la resistencia de acoplamiento entre los segmentos

Con las simulaciones llevadas a cabo, se determinó que podría existir un rango de acoplamiento entre los segmentos de la fibra que podría facilitar la actividad proarrítmica provocada por reflexión. Cuando la resistencia de acoplamiento (R) fue de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, valor considerado para la resistencia intercalar de las células de tejido cardiaco en condiciones normales, el fenómeno de reflexión produce una gran actividad arrítmica con latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA) para una reducción severa de la corriente de I_{K_S} y para cualquier valor de bloqueo de la corriente de I_{K_r} . Si se reducía el bloqueo de I_{K_S} , lo que se observó fue la inducción de un latido ectópico reflejado único (SRB), pero sólo en combinación con un bloqueo de I_{K_r} mayor al 60 % (ver panel A de la figura 4.15).

Al incrementar el acoplamiento a $10 \Omega \cdot \text{cm}^2$ la actividad arrítmica disminuyó, de modo que para un bloqueo severo de I_{K_S} e I_{K_r} del 100 % sólo se generó un latido ectópico único (SRB). Además, cuando se mantuvo el bloqueo severo de I_{K_S} (100 %) y se redujo el bloqueo de I_{K_r} por debajo del 80 %, la reflexión observada se manifestó con dos latidos ectópicos múltiples reflejados (RTA). Es decir, a mayor bloqueo de I_{K_r} menor era la actividad arrítmica. Este resultado parecía paradójico. Al reducir el bloqueo de I_{K_S} al 80 %, de manera similar que para una R de $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, se generó reflexión (SRB) pero para bloqueos mayores al 60 % de I_{K_r} .

Cuando la resistencia de acoplamiento se fijó a 20 y $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$ en las simulaciones, la actividad arrítmica debida a reflexión se redujo aún más para bloqueos severos de I_{K_r} e I_{K_S} . Por ejemplo, con $R = 20 \Omega \cdot \text{cm}^2$, un bloqueo del 100 % para I_{K_S} y un bloqueo mayor del 60 % para I_{K_r} ya no se producía reflexión. Pero cuando se reducía el bloqueo de la corriente I_{K_r} del 0 al 20 %, entonces se generaba reflexión. Para un bloqueo menor de la corriente I_{K_S} , del 80 %, el fenómeno de reflexión del tipo SRB se generó para un bloqueo de I_{K_r} mayor al 20 %. Un incremento mayor en la resistencia de acoplamiento mantuvo la tendencia, incluso el fenómeno de reflexión se generó para bloqueos aún menos severos de I_{K_S} .

El efecto paradójico del incremento en el desacoplamiento entre los segmentos normal y anormal de la fibra en la generación del fenómeno de reflexión se puede justificar debido a que se pudo identificar dos tipos de comportamiento, uno monofásico y otro bifásico. Para bloqueos severos de I_{K_r} e I_{K_S} al aumentar la resistencia de acoplamiento entre los segmentos de la fibra, la reflexión cardiaca tiende a

desaparecer. El aumento del desacoplamiento entre los segmentos es antiarrítmico (comportamiento monofásico). Para bloqueos moderados de I_{Kr} e I_{Ks} , al aumentar la resistencia de acoplamiento entre los segmentos, también se incrementa la probabilidad de que el fenómeno de reflexión se genere. Para valores bajos y altos de R , la reflexión cardiaca tiene poca probabilidad de generarse (comportamiento bifásico). Es decir, existe un rango de desacoplamiento intermedio (cuando el valor de R aumenta) que favorece la generación de reflexión. Este tipo de comportamiento también se observó en un estudio con ratones, donde un valor intermedio en la impedancia ventricular producía propagación a través de uniones Purkinje-ventrículo normalmente inactivas [Morley et al., 2005]. El comportamiento monofásico y bifásico en la generación de reflexión cardiaca se muestra de manera esquemática en la figura 5.3.

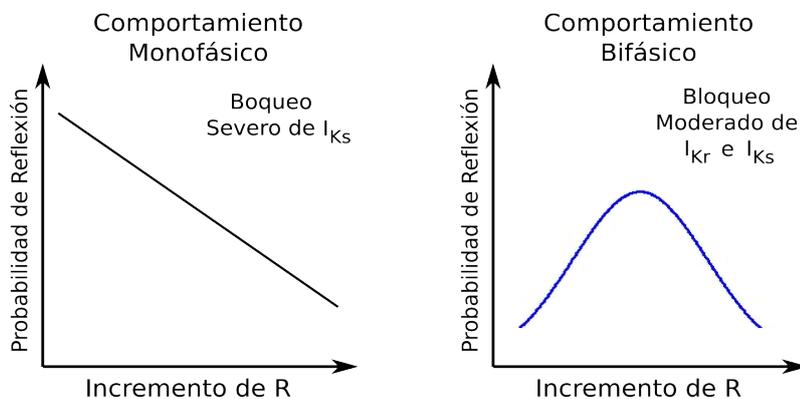


Figura 5.3 Comportamiento monofásico y bifásico provocado por el incremento de la resistencia de acoplamiento y el factor de bloqueo de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} en la generación de reflexión cardiaca.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el rango de desacoplamiento intermedio donde se produce reflexión varía con el factor de bloqueo de las corrientes I_{Ks} e I_{Kr} . Cabo y Barr [Cabo y Barr, 1992b] con simulaciones realizadas mediante el modelo computacional de una fibra de Purkinje de 8 mm de longitud (los segmentos proximal y distal de la fibra tenían una longitud de 4 mm cada uno) representó el acoplamiento parcial entre los segmentos con una resistencia de 10.9438 $k\Omega \cdot cm$ (ver la figura 5.4). Las simulaciones realizadas por Cabo y Barr mostraron que en un rango de acoplamiento muy estrecho se producía reflexión en fibras de Purkinje. El valor de la resistencia de acoplamiento de los segmentos para las columnas B, C y D de la figura 5.4 fueron de 10.5, 10.9438 y 10.94381 $k\Omega \cdot cm$ respectivamente. En los potenciales de las columnas B y D no se generó el fenómeno de reflexión, pero para una resistencia de acoplamiento de 10.9438 $k\Omega \cdot cm$, un potencial ectópico reflejado alcanzó el extremo izquierdo del segmento proximal (marcado con el número 1 en el esquema del modelo). La diferencia en el acoplamiento de las columnas B y C fue de 0.4438 $k\Omega \cdot cm$ y de 0.00001 $k\Omega \cdot cm$ para las columnas C y D, lo cual es un

rango de resistencia de acoplamiento muy estrecho entre los segmentos proximal y distal donde se generó reflexión. El modelo desarrollado en la presente trabajo con respecto al modelo de Cabo y Barr presenta algunas diferencias, la longitud de los segmentos fue de 2 cm y éstos se formaron de células de endocardio, células M y epicardio. Además el rango de desacoplamiento entre segmentos donde se inducía reflexión en la forma de un latido ectópico reflejado único (SRB) fue mayor.

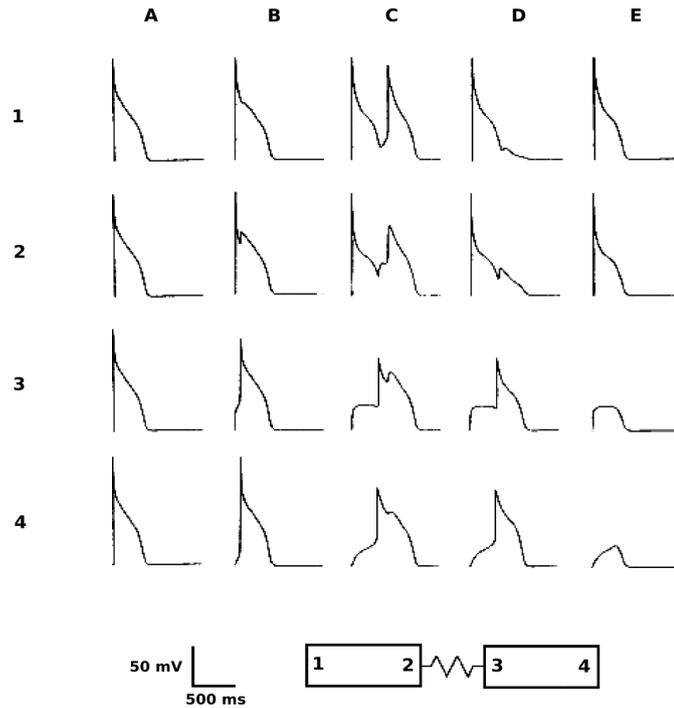


Figura 5.4 Voltajes transmembrana obtenidos en los puntos indicados en el esquema del modelo para un acoplamiento entre el segmento distal y proximal para las columnas B, C y D de 10.5, 10.9438 y 10.94381 $k\Omega\cdot\text{cm}$. En la columna C se produce reflexión cardiaca con un rango muy estrecho en el acoplamiento de los segmentos con respecto a las columnas B y D donde no se genera ([Cabo y Barr, 1992b], figura 1).

El rango en la resistencia de acoplamiento de los segmentos de fibra ventricular que se utilizó en el modelo de reflexión es justificable. En modelos experimentales para el estudio de reflexión, la zona central de la fibra utilizada tenía una excitabilidad reducida (dicha zona también recibía el nombre de *gap*). Incluso en algunos estudios experimentales, los segmentos separados por la zona central se conectaban con un circuito o una resistencia externa, lo cual se utilizaba para controlar la conductividad y el acoplamiento entre los segmentos [Rozanski et al., 1984]. Por otra parte, algunas patologías producen cambios electrofisiológicos en los cardiomiocitos, lo que provoca que zonas de fibras ventriculares modifiquen su excitabilidad. En las simulaciones se utilizó un rango de resistencia de acoplamiento de 5 a 30 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ que es consistente con otros trabajos de investigación. En la literatura cien-

tífica relacionada a la modelización y simulación por ordenador se han utilizado rangos de acoplamiento incluso aún más amplios. Para estudiar el efecto del acoplamiento entre segmentos de fibras en la generación y propagación de EADs, el grupo de Sáiz y colaboradores utilizaron un rango de resistencia de acoplamiento de 2 a $68 \Omega \cdot \text{cm}^2$ [Saiz et al., 1999]. Con este rango de acoplamiento encontraron que el acoplamiento zonas ventriculares puede inhibir la generación de EADs (de 2 a $30 \Omega \cdot \text{cm}^2$), que EADs se pueden generar y propagar a zonas ventriculares sanas (de 42 a $54 \Omega \cdot \text{cm}^2$) y que EADs se pueden generar y no propagar hacia zonas ventriculares vecinas (de 56 a $62 \Omega \cdot \text{cm}^2$). El valor máximo utilizado en la resistencia de acoplamiento está dentro del rango empleado en otros estudios, Strom y colaboradores utilizaron hasta $77 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para el acoplamiento de 180 células ventriculares [Strom et al., 2010]. En otro estudio, Shaw y Rudy utilizaron hasta $776 \Omega \cdot \text{cm}^2$ para el acoplamiento de las células de fibras ventriculares [Shaw y Rudy, 1997a].

5.2.4. Mecanismos que generan reflexión cardiaca

Los mecanismos sugeridos para explicar la aparición de la reflexión han sido la transmisión electrotónica en el segmento inexcitable [Antzelevitch et al., 1980] y la microreentrada [Wit, Hoffman y Cranefield, 1972]. En el presente trabajo se propone un mecanismo diferente para la generación de reflexión cardiaca, las pos-despolarizaciones tempranas (EADs) de fase 2. Las EADs se han asociado con diversas patologías, sin embargo, el primer estudio realizado sobre la existencia de este mecanismo se publicó 2005 [Ramirez et al., 2005] por parte de nuestro grupo de investigación. Dicho estudio se llevó a cabo durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral. Recientemente se ha publicado otro estudio donde las EADs se relacionan con reflexión [Auerbach et al., 2011], lo que destaca la importancia del presente estudio sobre este mecanismo. Auerbach y colaboradores comprobaron la hipótesis de que la expansión de un tejido provoca un desbalance en la relación fuente-sumidero dando origen a EADs y reflexión en monocapas de miocitos ventriculares. Esta hipótesis concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo ya que refuerza la importancia del acoplamiento entre segmentos de fibra y su influencia en la generación de reflexión.

Otro mecanismo propuesto para la generación de reflexión es que se produce por microreentrada. Este mecanismo pudiera ser la causa de bigeminismo ventricular incesante encontrado en un paciente joven sin enfermedad orgánica cardiaca, Van Hemel y colaboradores plantearon que la causa de bigeminismo era una re-entrada reflejada que se producía en una zona pequeña de ventrículo [Van Hemel et al., 1988]. Además, a favor de que el fenómeno de reflexión se produce por una microreentrada, está el hecho de que se ha observado el fenómeno en fibras con longitudes muy cortas. De acuerdo a los resultados obtenidos, que la inducción de reflexión por EADs de fase 2 sea causada por microreentrada es poco probable.

Aslanidi y Mornev han identificado un frente de onda despolarizante que acom-

paña al potencial de acción que se propaga como el mecanismo responsable de la reflexión de pulsos de excitación, cuando ocurre la colisión de frentes de onda de potencial en fibras de Purkinje [Aslanidi y Mornev, 1999]. El fenómeno de reflexión estudiado, no se produce por este tipo de mecanismo, es inducido por EADs de fase 2.

5.2.5. Actividad ectópica generada por reflexión cardiaca en casos clínicos

Existe evidencia de reflexión en un estudio experimental con tejido cardiaco infartado de un día de corazón canino. En 5 de 11 preparaciones se registró reflexión [Rosenthal, 1988]. Evidencias de que el fenómeno de reflexión pudiera ser considerado como un mecanismo de arritmogénesis fueron aportadas por Antzelevitch y colaboradores [Antzelevitch, 2001; Antzelevitch y Moe, 1981; Antzelevitch et al., 1980]. Los resultados del presente estudio apoyan la idea de que existe probabilidad, bajo condiciones patológicas, de que la reflexión en fibras cardiacas pueda ser un mecanismo que desencadene arritmias ventriculares.

5.3. Modelización matemática de las condiciones de isquemia 1B en ventrículo

Modelizar matemáticamente los cambios electrofisiológicos que ocurren durante el periodo de 15 a 45 minutos en eventos de isquemia regional es uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral. Durante este periodo se genera la fase 1B de arritmias ventriculares registradas en diferentes especies animales utilizadas en experimentación. Para la implementación del modelo de isquemia 1B se modificaron varios parámetros del modelo celular para ventrículo de cobaya propuesto por Luo y Rudy. Para la modificación de los parámetros se tomó como base los cambios propuestos por Pollard y colaboradores, quienes utilizaron el modelo de Luo-Rudy cuando desarrollaron un modelo de isquemia 1B. Los cambios se hicieron en corrientes iónicas, concentraciones iónicas, intercambiador sodio-calcio, corriente $I_{K(ATP)}$, bomba sodio-potasio y en la dinámica del *release* y bomba de calcio del retículo sarcoplásmico. La implementación del modelo isquémico 1B permitió:

- Determinar el efecto de isquemia regional en la amplitud del potencial de acción (APA), la duración del potencial de acción (APD), el potencial de membrana de reposo y la velocidad de conducción (CV).
- Cuantificar los cambios en las corrientes iónicas.
- Calcular el factor de seguridad cuando se incrementan la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) y la resistencia de la fibra ventricular (R_{endo}).

Lo anterior se realizó para la zona central isquémica 1B (CIZ1B), la zona de borde (BZ) y la zona normal (NZ) de una fibra ventricular compuesta por células de endocardio.

A continuación se va a discutir la validez del modelo propuesto y los resultados obtenidos con las simulaciones llevadas a cabo. El modelo de ventrículo isquémico 1B desarrollado se empleó en el estudio de la interacción Purkinje-ventrículo isquémico 1B con modelos 1D y 2D.

5.3.1. Validación del modelo de isquemia 1B

Actualmente el estudio de las arritmias ventriculares de la fase 1B inducida por isquemia se ha realizado de manera escasa. Los modelos experimentales y de modelización matemática hasta ahora publicados así lo indican. En el presente trabajo se modelizó matemáticamente los cambios electrofisiológicos que ocurren en el intervalo de 15 a 45 minutos de iniciado un episodio de isquemia regional. La estructura de los modelos 1D desarrollados se enumera a continuación:

1. Modelo ventricular isquémico 1B con una longitud de 3 cm (1 cm para la zona central isquémica 1B, 1 cm para la zona de borde y 1 cm para la zona normal (ventrículo sano).
2. Modelo Purkinje-ventrículo bajo condiciones normales fisiológicas con longitud de 4.5 cm (1.5 cm de fibra de Purkinje acoplada mediante una unión Purkinje-ventrículo a una fibra ventricular de 3 cm).
3. Modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B con longitud de 4.5 cm (1.5 cm de fibra de Purkinje acoplada mediante una unión Purkinje-ventrículo al modelo ventricular isquémico 1B de 3 cm).
4. Modelo en anillo Purkinje-ventrículo isquémico 1B. El modelo consta de una fibra de Purkinje de 9 cm de longitud acoplada mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a un modelo de ventrículo isquémico 1B con longitud de 5 cm (3 cm de ventrículo isquémico 1B, 1 cm de zona de borde y 1 cm para la zona normal de ventrículo sano).
5. Modelo bidimensional Purkinje-ventrículo de 5×452 nodos para las células para Purkinje y de 150×175 nodos para las células de ventrículo isquémico 1B.
6. Modelo bidimensional Purkinje-ventrículo de 2×664 nodos para las células para Purkinje y de 250×275 nodos para las células para ventrículo isquémico 1B.

Las longitudes de la fibras de los distintos modelos implementados consideraron la distancia que podría existir cuando interaccionan fibras de Purkinje y tejido

ventricular. La red de Purkinje se conecta a ventrículo a través de uniones Purkinje-ventrículo a células de endocardio o subendocardio. En el modelo de isquemia se consideró que las células de endocardio o subendocardio estaban afectadas de isquemia regional.

Las dimensiones de las fibras modelizadas se aproximaron a longitudes adecuadas considerando la zona de tejido ventricular que alteró su comportamiento inducido por isquemia y zonas ventriculares que no fueron afectadas. Martin y colaboradores en experimentos realizados con corazones de cerdos determinaron el área de riesgo y el área de necrosis después de 1 hora de oclusión de la arteria diagonal descendente anterior izquierda y de 3 horas de reperfusión. El área de riesgo fue del $14.9\% \pm 3.1\%$ con respecto al área total de ventrículo izquierdo. El área de necrosis fue del $51\% \pm 2.2\%$ con respecto al área de riesgo [Martin et al., 2000].

Utilizando corazones de ratas de 10 semanas de edad, Watanabe et al., evaluaron el área de riesgo y el área infartada después de un evento de 30 minutos de oclusión coronaria y de 24 horas de reperfusión. El área de riesgo fue del $54 \pm 9\%$ al $58 \pm 8\%$ del área total del ventrículo izquierdo. En tanto que la razón (tamaño del área infartada) / (área de riesgo) fue del $67 \pm 4\%$ [Watanabe et al., 2006]. Tomando en cuenta los datos experimentales anteriormente citados con respecto al tamaño de zona ventricular infartada, la longitud de las fibras ventriculares bajo condiciones de isquemia 1B de los modelos implementados se aproximó a dimensiones reales.

Dentro de las propuestas de modelos 1D para isquemia 1B, se puede mencionar el modelo de Pollard y colaboradores [Pollard et al., 2002]. El modelo fue implementado para el estudio de la influencia del acoplamiento en la propagación de posdespolarizaciones tardías (DADs). El modelo de Pollard y colaboradores consistía de una célula aislada bajo condiciones de isquemia 1B conectada a una célula aislada bajo condiciones normales o de una fibra multicelular de 1 cm de longitud bajo condiciones de isquemia 1B conectada a otra fibra multicelular también de 1 cm de longitud de ventrículo normal. El modelo de isquemia 1B del presente trabajo modificó el modelo de Pollard y colaboradores considerando la información aportada por estudios experimentales para la zona de borde generada por hipoxia, acidosis e hiperkalemia [Coronel et al., 1988; Coronel et al., 2002]. El modelo implementado de isquemia 1B para fibras compuestas por células de endocardio o subendocardio consideró los cambios realizados al modelo de Luo y Rudy por Pollard y colaboradores. En el estudio realizado por Pollard y colaboradores [Pollard et al., 2002] se modelizaron las condiciones de isquemia fase 1B modificando los parámetros del modelo de Luo-Rudy mostrados en la figura 5.5.

Los valores utilizados tanto para control como para condiciones de isquemia 1B se indican en dicha figura. En el presente trabajo, estas modificaciones se tomaron como referencia para la implementación de los modelos unidimensional y bidimensional. En la tabla de la figura 5.5 se indican los valores que difieren en

el estudio de isquemia 1B del presente trabajo con respecto a los utilizados por Pollard y colaboradores [Pollard et al., 2002].

Parámetros LRd modificados

Parámetro	Control	Fase 1b
$[K^+]_o$ (mM)	5.4	9
$[Na^+]_i$ (mM)	10	20
$[ATP]_i$ (mM)	6	0.15
$c_{1,NCX}$ ($\mu A/\mu F$)	0.00025	0.00005
$G_{Ca,b}$ (mS/ μF)	0.00316	0.00411
$G_{rel,CICR}$ (ms^{-1})	150.0	7.5
$G_{rel,ov}$ (ms^{-1})	4.0	2.6
$I_{NaK,bar}$ ($\mu A/\mu F$)	1.5	0.45
$I_{up,bar}$ (mmol/(L·ms))	0.005	0.0045E-3
$P_{Ca,L}$ (cm/s)	5.4E-4	2.7E-4
$P_{ns,Ca}$ (cm/s)	1.75E-7	2.98E-7

Figura 5.5 Modificaciones de algunos parámetros del modelo de Luo-Rudy realizadas por Pollard y colaboradores para la modelización de las condiciones de isquemia fase 1B ([Pollard et al., 2002], Tabla 1 con modificaciones).

En el modelo desarrollado de isquemia 1B la concentración extracelular de potasio se utilizó como parámetro variable. Durante episodios de isquemia regional la $[K^+]_o$ se incrementa a medida que transcurre el tiempo. En músculo papilar de corazones de conejo, Marzouk y colaboradores midieron aproximadamente una $[K^+]_o = 16$ mM a los 30 minutos de isquemia [Marzouk et al., 2002]. Por otra parte, Fozzard y colaboradores realizaron la medición de la evolución de $[K^+]_o$ en corazones de cerdo, de acuerdo a sus registros a los 30 minutos de isquemia la $[K^+]_o$ se había elevado aproximadamente a 13 mM [Fozzard et al., 1992]. Considerando los datos experimentales, las características de la propagación de potenciales y el periodo de incidencia de la fase 1B de arritmias ventriculares (de 15 a 45 minutos), la concentración extracelular de potasio se varió en un rango de 9 a 12 mmol/L en las simulaciones 1D y de 9 a 14.7 mmol/L para el modelo 2D.

En corazones aislados de cobaya (*guinea pig*), An y colaboradores midieron el cambio en la concentración intracelular de sodio durante isquemia, obteniendo un valor aproximado de 13 mM a los 20 minutos del inicio de isquemia [An et al., 2001]. Utilizando corazones de cerdo *in situ*, Balschi midió la variación de la $[Na^+]_i$ en ventrículo izquierdo para un periodo de 40 minutos de isquemia, el valor obtenido fue de 10.09 ± 2.75 mM a los 38 minutos [Balschi, 1999]. Para reflejar el cambio en la concentración intracelular de sodio ($[Na^+]_i$) observado en eventos isquémicos, en el modelo de isquemia 1B esta concentración se ajustó a 15 mmol/L para las simulaciones 1D y 2D. En cambio, en el modelo de Pollard la $[Na^+]_i$ se fijó en 20 mM.

En el modelo implementado se modificó el valor de la concentración intracelular de ATP de 0.15 mM que utilizaron Pollard et al. en sus simulaciones por 3.8 mmol/L. El valor de $[ATP]_i$ se fijó de acuerdo a los datos publicados de modelos experimentales (reducción del 21% a los 30 minutos de isquemia [El Banani et al., 2000], reducción del 80% a los 30 minutos de isquemia [Imahashi et al., 2004]) y simulación por ordenador ([Ferrero et al., 1996]). Puede considerarse que el modelo incluyó el cambio producido por isquemia en la concentración intracelular de ATP de una forma más precisa que el modelo de Pollard et al., en concreto, se utilizó la formulación de Ferrero y colaboradores. La concentración intracelular de ATP ($[ATP]_i$) se fijó en 3.8 mmol/L en la zona central isquémica 1B (CIZ1B) y también se utilizó este valor como límite superior en la zona de borde (BZ) de la fibra ventricular modelizada.

Jie et al. [Jie et al., 2006; Jie et al., 2008] desarrollaron un modelo teórico 2D de una porción de tejido ventricular para el desacoplamiento que se produce en isquemia 1B. Las dimensiones del modelo fueron de $30 \times 30 \times 0.7 \text{ mm}^3$. El modelo transmural estaba compuesto de tres capas: una capa de subepicardio, una capa de acoplamiento y una capa de midmiocardio. El modelo del potencial de acción utilizado fue el de Luo-Rudy. Para representar el grado de heterogeneidad en el desacoplamiento celular, Jie y colaboradores incorporaron una región circular en el centro de la capa de acoplamiento. La capa de acoplamiento separa la capa de subepicardio sano de la capa de midmiocardio inactivo o dañado. El potencial de reposo del midmiocardio dañado lo fijaron en -80, -70 y -60 mV. Las capas del modelo fueron muy delgadas, de 0.45 mm para subepicardio, de 0.1 mm para la capa de acoplamiento y de 0.15 mm para la capa de midmiocardio inactivo. El modelo implementado en el presente trabajo tiene dimensiones diferentes, la fibra se dividió en tres zonas con la misma longitud y debido a que el modelo de isquemia 1B se utilizaría posteriormente en una estructura Purkinje-ventrículo isquémico 1B, se utilizaron células de endocardio conectadas longitudinalmente. Por otra parte, el modelo de isquemia 1B bidimensional (2D) desarrollado tiene una estructura diferente con respecto al modelo de Jie y colaboradores, esto se debe a que un objetivo del presente trabajo era estudiar la interacción Purkinje-ventrículo isquémico 1B y no la isquemia transmural.

Es importante mencionar con respecto al modelo bidimensional desarrollado de Purkinje-ventrículo isquémico 1B, que fue el primero en su tipo. Posteriormente, en la literatura científica consultada se encontró un modelo bidimensional Purkinje-ventrículo desarrollado por Boyle y Vigmond [Boyle y Vigmond, 2010]. Dicho modelo consiste de un haz de fibras de Purkinje de 5 a 1000 μm de ancho \times 2 mm de largo acoplado a una zona ventricular de $2 \times 4 \text{ mm}$. El modelo 2D desarrollado en el presente trabajo y el modelo 2D de Boyle y Vigmond presentan diferencias importantes. Aunque los modelos matemáticos para el potencial de acción de Purkinje son iguales (DiFrancesco-Noble), en ventrículo el modelo de Boyle y Vigmond utilizó una formulación modificada de Beeler-Reuter. Otra diferencia es la estruc-

tura del modelo, en el modelo desarrollado se acopló el haz de fibras de Purkinje mediante dos uniones Purkinje-ventrículo y en el modelo de Boyle y Vigmond se utilizó una unión P-V. Pero lo más importante es que modelo de Boyle y Vigmond no consideró condiciones de isquemia 1B en la modelización de la zona ventricular.

En modelos experimentales desarrollados para el estudio de isquemia 1B se han utilizado varios enfoques. Por ejemplo, Verkerk y colaboradores [Verkerk et al., 2001] utilizaron un modelo experimental compuesto de células ventriculares reales acopladas a un circuito electrónico. Los miocitos representaban células de subendocardio o subepicardio que sobreviven a una situación de isquemia, en tanto que el circuito electrónico modelaba las condiciones de una región isquémica intramural. El modelo utilizó valores para el potencial de reposo de la zona isquémica de -73, -53, -33 y -13 mV (ver figura 5.6). Este modelo básicamente modelizó las condiciones de isquemia modificando el potencial de equilibrio que es afectado por el incremento en la $[K^+]_o$. Como comparativa, en el modelo desarrollado en el presente trabajo el potencial de reposo de la zona isquémica 1B fue variando en función del incremento de $[K^+]_o$, para el caso de una $[K^+]_o$ de 11.5 mmol/L se obtuvo un valor de -65 mV (ver panel D de la figura 4.19).

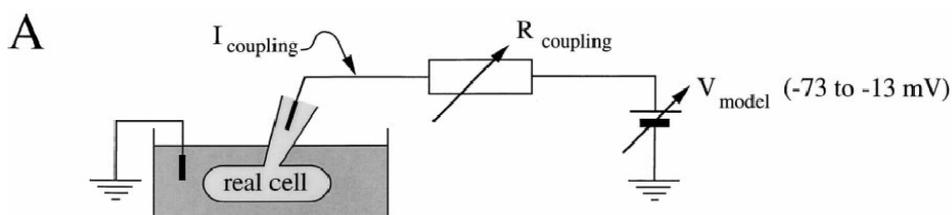


Figura 5.6 Modelo experimental para evaluar el efecto del desacoplamiento celular y catecolaminas en los potenciales de acción de Purkinje y ventrículo bajo condiciones de isquemia fase 1B ([Verkerk et al., 2001], panel A de la figura 1).

5.3.2. Efecto de la $[K^+]_o$ sobre el potencial de acción, APD y velocidad de conducción en isquemia 1B

En el apartado 4.2.1 se estudió de manera teórica el efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre algunas características importantes de los potenciales de acción generados en fibras ventriculares por el undécimo estímulo aplicado al modelo. En particular, el incremento en la concentración extracelular de potasio provocó una reducción en la amplitud (APA), duración (APD), la velocidad de conducción (CV) de los potenciales de acción y el potencial de membrana de reposo (V_{rest}) como puede observarse en las figuras 4.18 y 4.19.

Los resultados obtenidos de la afectación de las características de los potenciales de acción y el potencial de membrana de reposo provocada por las condiciones

de isquemia 1B concuerdan con los datos publicados por de Groot y colaboradores para miocitos aislados de corazones de conejo bajo condiciones de isquemia [de Groot et al., 2003]. Este grupo de investigación experimental observó que la duración del potencial de acción se acortaba rápidamente y los miocitos se hacían inexcitables. En pares de cardiomiocitos la amplitud del potencial de acción fue 72 ± 16 mV y el APD₉₀ fue de 49 ± 17 ms aproximadamente a los 30 minutos de isquemia simulada.

Picard y colaboradores [Picard et al., 1999] simularon 30 minutos de isquemia utilizando un modelo experimental que consistía de fibras de ventrículo derecho de corazones de cobaya colocadas en una cámara donde las fibras eran divididas en dos zonas: zona normal y zona alterada. En la zona alterada la concentración de potasio empleada fue de 12 mM. La amplitud y la duración del potencial de acción a los 30 minutos de isquemia simulada fueron de 78 ± 6 mV y 60 ± 7 ms, respectivamente.

5.3.3. Cambios en las corrientes iónicas durante isquemia 1B

Las características del potencial de acción en eventos de isquemia regional son alteradas debido a que algunas corrientes iónicas cambian su comportamiento. La corriente de sodio es considerada responsable de la subida (*upstroke*) y de conducción del potencial de acción. La activación y desactivación de los canales de sodio es controlada por potencial y tiene una duración corta. La amplitud de la I_{Na} disminuyó durante las simulaciones de isquemia regional 1B (esto se muestra en el panel B de la figura 4.17). La disminución se debe a la inactivación de canales de sodio. La inactivación de dichos canales está relacionada con un potencial de membrana de reposo menos negativo [Carmeliet, 1999].

La modificación de la morfología del potencial de acción durante isquemia se debe principalmente a la activación de la corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$) [Gima y Rudy, 2002; Shaw y Rudy, 1997a]. En episodios de isquemia regional se produce hipoxia. La hipoxia provoca que la concentración intracelular de ATP disminuya, lo que activa la corriente $I_{K(ATP)}$ que a su vez tiende a reducir la fase de plateau de la repolarización del potencial, acortando el APD. En el modelo de isquemia 1B implementado el nivel de ATP se redujo de 6.8 a 3.8 mmol/L y los resultados obtenidos muestran un gran incremento en $I_{K(ATP)}$ del 296 y del 246% para la zona isquémica 1B y para la zona de borde respectivamente (panel G de la figura 4.11). Los resultados concuerdan con los resultados de Cole con miocitos ventriculares aislados y ventrículos derechos de cobaya. Es posible que la activación de la corriente sea un mecanismo de protección del corazón cuando el flujo sanguíneo del tejido cardíaco se reduce [Cole, 1993].

El intercambiador sodio-calcio (NCX) es un regulador importante de la concentración intracelular de calcio $[Ca^{2+}]_i$. El intercambiador sodio-calcio normalmente

opera en modo directo, es decir, expulsando un ion de calcio e impulsando tres iones de sodio hacia el interior de la célula. El modo inverso del intercambiador también es posible, introducir un ion de calcio y expulsar tres iones de sodio. El modo inverso del intercambiador es posible que contribuya a la sobrecarga de calcio cuando se presentan ciertas patologías, como es el caso de isquemia regional [MacDonald y Howlett, 2008]. Los resultados con las simulaciones llevadas a cabo muestran que la duración del modo directo es menor que la del modo inverso (ver figura 4.18), lo que efectivamente podría contribuir a la sobrecarga de calcio.

El modelo de isquemia 1B desarrollado mejoró varios aspectos del modelo de Pollard y colaboradores. La concentración intracelular de ATP, la concentración intracelular de sodio y la concentración extracelular de potasio fueron modificadas para reflejar de una manera más realista los cambios electrofisiológicos ocurridos durante el periodo de 15 a 45 minutos de isquemia [ten Hove et al., 2005; ten Hove et al., 2003; Whalley et al., 1995]. El modelo implementado de isquemia 1B también incorporó el desacoplamiento celular inducido por isquemia cuyo rol es proarrítmico y antiarrítmico en la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia [de Groot y Coronel, 2004; Lerner et al., 2001]. Además, se agregó una zona de borde donde los parámetros fueron variados de acuerdo a datos experimentales de los cambios provocados por hipoxia, hipercalemia y acidosis en las células ventriculares [Wilensky et al., 1986; Coronel et al., 1988; Picard et al., 1999].

5.3.4. Factor de Seguridad en fibras bajo isquemia 1B

El factor de seguridad para la conducción (SF) se puede definir como la razón entre la carga generada y la carga consumida cuando una célula es excitada [Aslanidi et al., 2009; Romero et al., 2009; Romero et al., 2005; Shaw y Rudy, 1997b]. Se considera que un $SF > 1$ indica que la conducción será exitosa. La fracción del $SF > 1$ corresponde al margen de seguridad. En el presente trabajo, el factor de seguridad se calculó con la formulación de Romero y colaboradores [Romero et al., 2005; Romero et al., 2009] y se utilizó como una medida cuantitativa de la conducción y bloqueo de potenciales en modelos unidimensionales de ventrículo sano, ventrículo isquémico 1B, Purkinje-ventrículo sano y Purkinje-ventrículo isquémico 1B. Otros estudios también han calculado el factor de seguridad en ventrículo sano e isquémico [Delgado et al., 1990; Leon y Roberge, 1991; Shaw y Rudy, 1997b; Azene et al., 2001; Romero et al., 2009] y en Purkinje-ventrículo [Aslanidi et al., 2009; Boyle y Vigmond, 2010]. En el caso del cálculo del SF en Purkinje-ventrículo isquémico 1B, aún no se ha llevado a cabo en otros trabajos.

El factor de seguridad obtenido en las células de Purkinje fue de 2.5 en la parte central de la fibra (ver figura 4.23). Cerca de la unión Purkinje-ventrículo el SF se reducía a 2.3. Aslanidi y colaboradores en un modelo bidimensional Purkinje-ventrículo calcularon el factor de seguridad a lo largo del eje horizontal x . El modelo celular utilizado para Purkinje fue un nuevo modelo desarrollado por este grupo

para células de Purkinje caninas, la estructura del modelo 2D se muestra en el panel A de la figura 1.11 del Capítulo de Introducción. Cuando el ancho de la fibra de Purkinje era menor que la anchura del tejido ventricular, Aslanidi y colaboradores obtuvieron un valor aproximado a 1.2 para el factor de seguridad. La diferencia entre ambos resultados se debe a varias causas. Los modelos celulares utilizados para Purkinje son diferentes y también la estructura de los modelos difiere. En el modelo unidimensional se utilizó una fibra con una anchura de 22 μm , Aslanidi y colaboradores utilizaron una anchura de 500 a 3500 μm [Aslanidi et al., 2009]. Por otra parte, Boyle y Vigmond con un modelo bidimensional Purkinje-ventrículo calcularon un factor de seguridad de 3 en las células de Purkinje. La longitud de la fibra de Purkinje era de 4 mm y la anchura era variable, de 5 a 1000 μm [Boyle y Vigmond, 2010]. El valor del factor de seguridad de Boyle y Vigmond es cercano al obtenido en el presente trabajo, que fue de 2.5. Ambos estudios utilizaron el modelo de DiFrancesco-Noble para las células de Purkinje. Debido a que la velocidad de conducción es mayor en Purkinje comparada con la velocidad de las células de ventrículo, el valor del factor de seguridad de 2.5 obtenido en Purkinje pudiera ser adecuado, a mayor velocidad de conducción mayor factor de seguridad [Shaw y Rudy, 1997b].

Los resultados obtenidos con el modelo de isquemia 1B desarrollado mostraron que el SF es diferente en las tres zonas de la fibra y que se modifica con variaciones en la concentración extracelular de potasio (ver figura 4.19). Para la zona normal el SF fue de 1.82, en la zona de borde factor de seguridad fue mayor, cercano a 1.85 y en la zona central isquémica se redujo de 1.755 a 1.39 en función de la $[\text{K}^+]_o$ (ver figura 4.27). Aslanidi y colaboradores [Aslanidi et al., 2009] con un modelo bidimensional Purkinje-ventrículo obtuvieron un factor de seguridad de entre 1.12 y 1.20 en ventrículo (utilizaron un modelo modificado de Hund-Rudy para ventrículo canino). Boyle y Vigmond [Boyle y Vigmond, 2010] en un modelo 2D Purkinje-miocardio calcularon un factor de seguridad de 1.77 en miocardio (emplearon un modelo modificado de Beeler-Reuter). Romero et al. [Romero et al., 2005] en un modelo 1D de una fibra ventricular con 160 células obtuvieron un SF de 1.6 bajo condiciones normales (utilizaron una versión modificada del modelo de Luo-Rudy). El valor de 1.82 para el factor de seguridad obtenido en la zona normal (NZ) del modelo isquémico 1B desarrollado concuerda con los resultados de [Boyle y Vigmond, 2010] y de [Romero et al., 2005]. Shaw y Rudy estimaron una reducción del 60% en el factor de seguridad bajo condiciones de excitabilidad reducida (el SF se modificó de 1.6 a 1) antes de que ocurriera falla en la conducción. El valor de 1.39 para el SF cuando $[\text{K}^+]_o = 11.7 \text{ mmol/L}$ en la zona central isquémica 1B concuerda con el SF de Shaw y Rudy para condiciones de excitabilidad reducida [Shaw y Rudy, 1997b].

En las células ventriculares isquémicas, para valores intermedios de resistencia (R_{endo}) en la zona central isquémica 1B, el SF varió de 1.5 a 1.6, a mayor resistencia mayor factor de seguridad y la conducción de potenciales fue exitosa (SF

mayor a 1). En la zona de borde, el SF aumentó y disminuyó de una manera no lineal. Sin embargo, para valores de R_{endo} bajos y elevados (5 y $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$ respectivamente) en la zona central isquémica 1B, se observó bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo (SF menor a 1). Esto concuerda con los resultados de Groot y colaboradores, un desacoplamiento intermedio facilita la conducción de potenciales [de Groot et al., 2001]. Además, cuando el desacoplamiento celular aumenta, el factor de seguridad también aumenta hasta que se tiene un desacoplamiento severo, en cuyo caso se presentó bloqueo. En el estudio de Shaw y Rudy el factor de seguridad tenía un comportamiento bifásico, a resistencias bajas e intermedias aumentaba, pero a resistencias altas disminuía. Bajo condiciones de acoplamiento reducido, el SF se incrementó hasta un 200% antes de ocurrir bloqueo [Shaw y Rudy, 1997b].

Cuando se contrasta el valor del SF obtenido con las simulaciones realizadas en la presente Tesis Doctoral cerca de la unión Purkinje-ventrículo con los resultados obtenidos por Stewart y colaboradores [Stewart et al., 2008], existe una diferencia importante. Las gráficas del SF obtenidas en el presente trabajo muestran que se produce un pico cercano a la unión Purkinje-ventrículo (ver figura 4.28 del Capítulo de Resultados), lo que implica que se tiene un valor alto de SF en las células cercanas a dicha unión. En la unión el SF es muy bajo; después del pico en el SF, éste se reduce rápidamente porque esa zona es de baja seguridad en la conducción. En cambio, para Stewart y colaboradores el SF no es mayor a 1.22 (ver figura 5.7) y no se observa un pico en el SF.

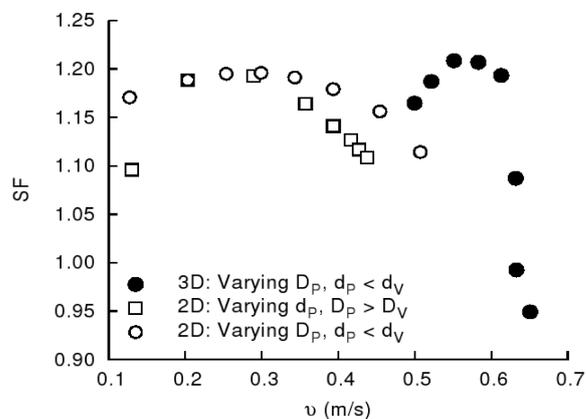


Figura 5.7 SF y velocidad de conducción en la unión Purkinje-ventrículo ([Stewart et al., 2008], figura 5). D_p y D_v son los coeficientes de difusión de Purkinje y ventrículo, d_p corresponde al espesor de Purkinje y d_v es el espesor de ventrículo.

En un estudio llevado a cabo por Boyle y Vigmond [Boyle y Vigmond, 2010], el SF también presenta un pico cerca de la unión pero para anchuras mayores a $120 \mu\text{m}$ en el haz de fibras de Purkinje. En el presente estudio la anchura de la fibra de Purkinje en el modelo 1D fue de $22 \mu\text{m}$, y es posible que el pico observado

dependa de la anchura del haz de fibras de Purkinje. Zhao y colaboradores con un modelo bidimensional de la red de conducción cardiaca compuesto de haz de fibras acoplado a ramas de fibras, observaron que a medida que la anchura de las ramas de fibras aumentaba, el factor de seguridad se reducía [Zhao et al., 2009]. Este estudio muestra la probabilidad de la dependencia del SF con respecto a la anchura de las fibras de Purkinje.

5.4. Bloqueo en la conducción en la unión Purkinje-ventrículo

La excitación normal del corazón requiere de la propagación de potenciales de acción de la red de Purkinje a las células ventriculares. Por otra parte, el bloqueo unidireccional (UDB) se ha utilizado de manera frecuente para explicar los mecanismos de generación de reentradas. Los circuitos reentrantes se consideran importantes en la inducción de taquicardias y fibrilación ventricular [Arnar y Martins, 2002; Gilmour y Watanabe, 1994]. El bloqueo unidireccional en la conducción cuando interaccionan fibras de Purkinje y ventrículo podría ser importante en la génesis de algunas arritmias ventriculares. Los resultados obtenidos con las simulaciones realizadas muestran que se puede presentar conducción, bloqueo unidireccional (UDB) y bloqueo bidireccional (BDB) cuando se acoplan fibras de Purkinje y ventrículo isquémico 1B. El bloqueo unidireccional en los modelos Purkinje-ventrículo isquémico 1B unidimensional y bidimensional generó reentradas.

Se han llevado a cabo diversos estudios de la conducción de Purkinje a ventrículo y de ventrículo a Purkinje. Por ejemplo, Gilmour y colaboradores observaron bloqueo unidireccional transitorio en la unión Purkinje-músculo ventricular en corazones caninos posteriores a periodos de ritmos ventriculares rápidos, tal como se muestra en la figura 5.8 [Gilmour et al., 1984].

En un estudio realizado por Evans y colaboradores, lidocaína o quinidina producían bloqueo bidireccional en la unión Purkinje-músculo papilar de corazones caninos bajo condiciones de isquemia [Evans et al., 1984]. Durante condiciones de control, Evans y colaboradores registraron los potenciales de acción de Purkinje y ventrículo, como se muestra en la figura 5.9. Con solución de Tyrode alterada (AT) y lidocaína (LIDO) se produjo bloqueo bidireccional en la conducción.

De acuerdo a resultados de estudios experimentales, es probable que se generen bloqueos unidireccionales y bidireccionales cuando interaccionan la red de Purkinje y tejido ventricular. Las condiciones de isquemia 1B podrían generar bloqueo unidireccional, que a su vez sería el sustrato de la fase 1B de arritmias ventriculares inducidas por isquemia. El lugar del bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo fue en la zona central isquémica 1B, en las células ventriculares cerca-

nas a la unión Purkinje-ventrículo y su ubicación dependía de las condiciones de isquemia 1B.

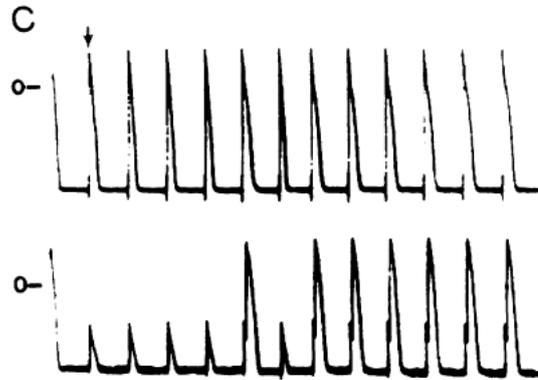


Figura 5.8 Bloqueo unidireccional temporal en la unión Purkinje-músculo papilar de corazones caninos ([Gilmour et al., 1984], figura 1).

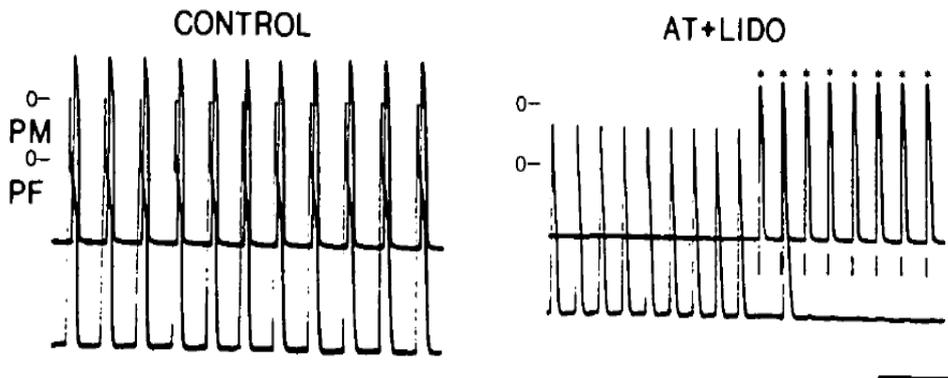


Figura 5.9 Bloqueo bidireccional de la transmisión de impulsos a través de la unión Purkinje-músculo papilar ([Evans et al., 1984], figura 3).

5.5. Efecto de las condiciones de isquemia 1B en la actividad eléctrica de fibras de Purkinje

La influencia de isquemia en las fibras de Purkinje se ha estudiado experimentalmente sin diferenciar la fase 1B de arritmias. La oclusión de arterias coronarias en los experimentos ha permitido registrar los cambios inducidos por isquemia por periodos de tiempo que comprenden la fase 1A y la fase 1B. Sin embargo,

hasta ahora las alteraciones electrofisiológicas en las células de las fibras de Purkinje y su posible influencia en la generación de latidos ectópicos no se han precisado. Además, algunos trabajos llevados a cabo sólo se han centrado en fibras [Evans et al., 1984; Gilmour et al., 1987] o células [Verkerk et al., 2001; Huelsing et al., 2003] aisladas.

5.5.1. Periodo de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje en el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B

Una de las propiedades de las fibras de Purkinje es su automaticidad, ya que presentan una despolarización progresiva en la fase 4 de su potencial de acción, de modo que si no reciben los impulsos provenientes de las ramas derecha e izquierda del haz de His, las células de Purkinje autogenerarían impulsos a una razón de 30 a 40 pulsos/min.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, cuando las fibras de Purkinje se conectan a ventrículo isquémico 1B existe una ligera alteración en la automaticidad de las células de Purkinje debido a cambios en la concentración extracelular de potasio. A mayor $[K^+]_o$, menor es el periodo de autogeneración de impulsos en Purkinje. El periodo de autogeneración cambió de 1659 a 1535 ms para un aumento de $[K^+]_o$ en un rango de 5.4 a 12 mmol/L, tal como se muestra en la figura 4.23 del Capítulo de Resultados. Verkerk y colaboradores destacaron el papel importante de la isquemia 1B en la alteración de características eléctricas en las fibras de Purkinje [Verkerk et al., 2001]. Verkerk y colaboradores observaron que cuando aumentaba el desacoplamiento entre Purkinje y ventrículo, también se incrementaba la excitabilidad, la duración del potencial de acción y el potencial de reposo en Purkinje. Por otra parte, existe la posibilidad de que los mecanismos que afectan a la automaticidad de fibras de Purkinje bajo condiciones normales y bajo condiciones de isquemia sean diferentes [Anyukhovsky et al., 1992].

La pequeña alteración en el periodo de autogeneración de impulsos de las fibras de Purkinje debida a las condiciones de isquemia 1B en ventrículo, no se modifica al variar la resistencia de unión Purkinje-ventrículo. Los resultados muestran que un incremento del 50% en la R_{PVJ} no modifica la frecuencia de autogeneración de pulsos (ver figura 4.24), en cambio la $[K^+]_o$ sí lo hace. Cuando sólo se incrementaba la impedancia de la PVJ, lo que se observó fue que la interacción Purkinje-ventrículo se reducía. Sin embargo, la concentración extracelular de potasio modificaba el potencial de reposo de las células ventriculares generando una corriente despolarizante adicional hacia la fibra de Purkinje, permitiendo que una célula de Purkinje cercana a la unión alcanzara el umbral. Esta corriente adicional sería del tipo “corriente de lesión” [Huelsing et al., 2003].

Cuando se mantienen constantes las condiciones de isquemia 1B en ventrículo, incluyendo la $[K^+]_o$ y la impedancia (en 11.7 mmol/L y $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, respectivamente)

y se modifica el acoplamiento entre Purkinje y ventrículo 1B (R_{PVJ}), la velocidad de conducción (CV) y la duración del potencial de acción (APD) no se alteran en las células de Purkinje. La velocidad de conducción se mantuvo en 62 cm/s y el APD en aproximadamente 375 ms, para incrementos del 50 y 100% en R_{PVJ} . En el estudio de Verker y colaboradores cuando se variaba el acoplamiento entre una célula de Purkinje y un circuito electrónico pasivo que simulaba una región isquémica, el APD de la célula de Purkinje cambiaba [Verkerk et al., 2001]. A mayor acoplamiento menor APD. En los resultados obtenidos esto no ocurre porque el APD se calculó en las células centrales de la fibra de Purkinje. Esto implica que los cambios del APD de la célula de Purkinje del modelo de Verkerk no ocurren a nivel de fibra. La alteración del APD de las células de Purkinje se observa cuando éstas se ubican cerca de la unión Purkinje-ventrículo. De igual manera, la velocidad de conducción en las células de Purkinje también se modifica en las proximidades de las PVJs.

Otro efecto importante cuando se incrementa R_{PVJ} es el bloqueo en la conducción que se produce en las células próximas a la unión Purkinje-ventrículo de la zona isquémica 1B de la fibra ventricular. A mayor R_{PVJ} , mayor es la probabilidad de bloqueo. Este hallazgo se discute con mayor profundidad en un apartado posterior.

5.5.2. Origen de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje

Aunque la frecuencia de autogeneración de impulsos en fibras de Purkinje presenta una ligera modificación, la interacción de ventrículo isquémico 1B con las fibras de Purkinje tiene un influencia importante en el lugar donde se autogeneran. En condiciones normales, los impulsos autogenerados de Purkinje se originan en la célula #0 de fibra. Las condiciones de isquemia 1B modifican el lugar de autogeneración de impulsos, en particular de la concentración extracelular de potasio que tiene una mayor influencia a partir de concentraciones mayores a 9 mmol/L. A mayor $[K^+]_o$, más cerca de la unión Purkinje-ventrículo se autogeneran los pulsos en la fibra de Purkinje (ver tabla 4.4). La ubicación de la autogeneración de impulsos estaría determinada por una corriente de lesión generada por la despolarización de la fibra ventricular inducida por la concentración extracelular de potasio elevada. La corriente de lesión cruzaría la unión Purkinje-ventrículo y se propagaría por las células de la fibra de Purkinje promoviendo que alguna de ellas alcance el umbral [Huelsing et al., 2003; Huelsing et al., 2000].

5.5.3. Conducción y bloqueo en el sistema Purkinje-ventrículo isquémico 1B

El estudio realizado en la presente Tesis Doctoral ha considerado importante el análisis de las características de la conducción con el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B. La conducción se evaluó mediante el factor de seguridad (SF) para

tener una medida cuantitativa y confiable, buscando cierto grado de certeza para los resultados obtenidos. Además, el estudio de la conducción se ha realizado con tres variantes, estimulando en Purkinje (conducción P-V), permitiendo la autoestimulación provocada por la automaticidad de las células de Purkinje, y estimulando en ventrículo (conducción V-P). De los escasos trabajos que han estudiado la conducción de potenciales con un modelo experimental Purkinje-ventrículo isquémico se pueden mencionar el de Bisteni y colaboradores, el de Tan y colaboradores y el de Gilmour y colaboradores, pero no específicamente bajo condiciones de isquemia 1B [Bisteni et al., 1984; Tan et al., 1989; Gilmour et al., 1984].

En un estudio experimental, Gilmour y Watanabe utilizaron preparaciones de fibras de Purkinje-músculo papilar para determinar los mecanismos electrofisiológicos del bloqueo unidireccional en la conducción y reentradas. En el estudio de Gilmour y Watanabe, las fibras de Purkinje se conectaron mediante dos uniones Purkinje-músculo ventricular [Gilmour y Watanabe, 1994], tal como se llevó a cabo en el presente trabajo en los modelos 1D con estructura en anillo y 2D, lo que demuestra la viabilidad de los modelos implementados.

Como ya se ha mencionado en el capítulo de métodos, el factor de seguridad se ha evaluado con el enfoque propuesto por Romero et al. [Romero et al., 2005], y se utilizó para estimar la seguridad en la conducción. El factor de seguridad se calculó a lo largo de toda la fibra, formada por Purkinje- R_{PVJ} -ventrículo isquémico 1B. El factor de seguridad se estimó variando la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$), la impedancia (R_{endo}) del ventrículo isquémico 1B, y la resistencia de la unión Purkinje-ventrículo (R_{PVJ}). El factor de seguridad obtenido en el presente trabajo aumenta cerca de la PVJ, lo que concuerda parcialmente con el estudio de Boyle y Vigmond [Boyle y Vigmond, 2010] pero no con los resultados de Aslanidi y colaboradores [Aslanidi et al., 2009]. La estructura del modelo y el método de cálculo del SF podrían ser la causa de las diferencias con respecto a los estudios mencionados. De igual forma, el SF estimado en fibras ventriculares isquémicas 1B no se pudo contrastar con otros estudios.

La conducción Purkinje-ventrículo isquémico 1B presenta un comportamiento monofásico (conducción-bloqueo) y bifásico (bloqueo-conducción-bloqueo) en función de la impedancia de ventrículo isquémico 1B, de la concentración extracelular de potasio y de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo (ver figuras 4.33 y 4.34). El bloqueo a impedancias bajas se debe principalmente al incremento de R_{PVJ} , por ejemplo el rango de bloqueo es apreciable para un incremento de R_{PVJ} del 100 (rango de bloqueo para R_{endo} de 5 a 8 $\Omega \cdot \text{cm}^2$) y del 150% (rango de bloqueo para una R_{endo} de 5 a 11 $\Omega \cdot \text{cm}^2$) para el mismo valor de concentración extracelular de potasio (11.5 mmol/L). A mayor incremento de R_{PVJ} , mayor rango de bloqueo a impedancias bajas de ventrículo isquémico 1B. El bloqueo a impedancias altas de R_{endo} es principalmente debido a la $[K^+]_o$. A mayor $[K^+]_o$, el bloqueo se produce a menor impedancia de ventrículo isquémico 1B. Como ejemplo tenemos

que el bloqueo para una $[K^+]_o = 11.5$ mmol/l es a impedancias mayores a $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$, pero si se incrementa la $[K^+]_o$ a 11.6 mmol/L el bloqueo es ahora a partir de $31 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Cuando R_{PVJ} es de $16 \Omega \cdot \text{cm}^2$ la conducción es monofásica, el bloqueo sólo se produce a valores altos de R_{endo} . Diferentes estudios se han realizado sobre de bloqueos unidireccionales en la conducción en el sistema Purkinje-ventrículo, pero específicamente bajo condiciones de isquemia 1B [Gilmour et al., 1984; Evans et al., 1984]. El comportamiento monofásico y bifásico en la conducción P-V destaca el rol de la impedancia del tejido ventricular, del acoplamiento P-V y de las condiciones de isquemia 1B [Smith et al., 1995; Gilmour et al., 1984; de Groot y Coronel, 2004]. La relación entre estos tres componentes parece compleja.

La característica de conducción de ventrículo isquémico 1B-Purkinje (V1B-P) es diferente a la observada para conducción de Purkinje a ventrículo (P-V1B), ya que sólo presenta un comportamiento monofásico (mostrado en la figura 4.36). Esto concuerda con diversos los estudios experimentales de la conducción P-V y V-P [Verkerk et al., 2001; Huelsing et al., 1998]. La conducción a valores bajos e intermedios de R_{endo} no es afectada por el incremento de R_{PVJ} . El bloqueo se presenta sólo a valores altos de R_{endo} y depende principalmente de la $[K^+]_o$. La razón de que exista bloqueo cuando los potenciales se propagan de Purkinje a ventrículo, y conducción de ventrículo a Purkinje se debe a que la unión Purkinje-ventrículo (PVJ) influye para que se genere bloqueo unidireccional.

5.6. Reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B

El bloqueo en la conducción para valores bajos de impedancia de ventrículo isquémico 1B cuando se estimula en Purkinje (propagación P-V1B) y de conducción cuando se estimula en ventrículo (propagación V1B-Purkinje), bajo condiciones similares de isquemia 1B, R_{PVJ} y $[K^+]_o$, estaría determinado por un comportamiento de bloqueo unidireccional provocado por la unión Purkinje-ventrículo. El bloqueo se produce principalmente por el incremento de R_{PVJ} , aunque las condiciones de isquemia 1B y la alteración en la impedancia de las fibras ventriculares crearían el sustrato necesario para provocar dicho bloqueo. El bloqueo unidireccional es considerado un mecanismo que puede desencadenar la generación de reentradas. Se considera que la reentrada tiene un papel fundamental en la generación de las arritmias de la fase 1A inducida por isquemia. En el modelo desarrollado en configuración de anillo, se generaron reentradas pero bajo condiciones de isquemia relacionadas a las arritmias de la fase 1B.

Las reentradas generadas bajo condiciones de isquemia 1B requieren de un circuito con dos uniones Purkinje-ventrículo, una conectada a ventrículo isquémico 1B y la otra conectada a ventrículo sano. La unión Purkinje-ventrículo conectada

a ventrículo isquémico 1B es afectada por las condiciones de isquemia 1B y para reflejar dicha afectación se incrementó el valor de R_{PVJ} , esta situación pudiera presentarse en situaciones reales por la evidencia de que fibras de Purkinje obtenidas de una zona infartada cicatrizada de corazones felinos presentaban alteraciones en su comportamiento eléctrico tales como APD, amplitud del potencial máximo y razón de autogeneración de impulsos [Kimura et al., 1988]. Si las células de las fibras de Purkinje son afectadas, es probable que también lo sean las uniones Purkinje-ventrículo (PVJs). Li y colaboradores encontraron una área de resistencia alta en las PVJs en experimentos con fibras de Purkinje y músculo ventricular de corazones caninos [Li et al., 1994]. Evidencias de que la resistencia de las uniones Purkinje-ventrículo se incrementa bajo condiciones de isquemia es apoyada por Veenstra et al. [Veenstra et al., 1984]. Los resultados obtenidos muestran que el bloqueo en la conducción se produce para un incremento de por lo menos el 50 % en la resistencia de la PVJ.

Además del incremento en la R_{PVJ} y de las condiciones de isquemia 1B, para la generación de reentradas en el modelo en anillo, fue necesario también un desacoplamiento celular de las células de las fibras ventriculares. El segundo incremento en el desacoplamiento celular ventricular se ha relacionado con el inicio de las arritmias de la fase 1B [Cascio et al., 2005]. La reentrada en el modelo en anillo de la figura 4.38 se ha producido para un incremento en la impedancia de ventrículo isquémico 1B del 100 %, cuyo valor concuerda con los datos obtenidos de manera experimental para incrementos de impedancia en ventrículo bajo condiciones de isquemia fase 1B [Coronel et al., 2002].

Un desacoplamiento celular en ventrículo aproximadamente del 100 % tiene características arritmogénicas, pero si la impedancia se incrementa ligeramente la reentrada desaparece. Los resultados muestran que impedancias bajas en ventrículo isquémico 1B son proarrítmicas e impedancias intermedias antiarrítmicas; por ejemplo para $R_{endo} = 10 \Omega \cdot \text{cm}^2$ se genera reentrada, si R_{endo} se incrementa a $11 \Omega \cdot \text{cm}^2$ la reentrada ya no se genera como se muestra en la figura 4.39 del capítulo de resultados. Esto no concuerda con los resultados de Morley y colaboradores, que observaron en corazones de ratones que el desacoplamiento del miocardio ventricular producía sitios ectópicos de activación ventricular y propagación a través de uniones Purkinje-ventrículo que normalmente estaban inactivas [Morley et al., 2005]. Los resultados de Morley y colaboradores están relacionados con la controversia de la relación entre el acoplamiento de los *gap junctions* y la velocidad de conducción. En algunos estudios experimentales el desacoplamiento eléctrico celular ha provocado reducción de la velocidad de conducción y en otros la velocidad de conducción no era alterada de manera significativa [van Rijen et al., 2005]. En los resultados obtenidos en el presente trabajo, el desacoplamiento celular afectaba la velocidad de conducción. En el caso de la reentrada observada con el modelo en anillo, el mecanismo para su generación requiere que las células de la Fibra de Purkinje estén repolarizadas o muy cercanas a la repolarización para que puedan

ser reexcitadas por la propagación ventrículo isquémico 1B-Purkinje.

Los escasos trabajos experimentales y de modelización matemática en el estudio de las reentradas generadas en Fibras de Purkinje acopladas a células ventriculares bajo condiciones de isquemia 1B, abren la posibilidad de que el fenómeno se estudie experimentalmente. Entre los estudios realizados mediante simulaciones de la interacción fibras de Purkinje-ventrículo podemos mencionar el de Boyle y Vigmond, que no incluyó ventrículo isquémico 1B y reentradas [Boyle y Vigmond, 2010]. Otro estudio similar que tampoco incluyó condiciones de isquemia 1B en ventrículo y reentradas fue el de Aslanidi y colaboradores [Aslanidi et al., 2009]. Un estudio experimental que analizó los mecanismos electrofisiológicos para bloqueo unidireccional en la conducción y reentradas fue realizado por Gilmour y Watanabe [Gilmour y Watanabe, 1994]. El estudio utilizó una preparación de fibras de Purkinje-músculo papilar que contenía dos uniones Purkinje-ventrículo y su estructura tenía semejanza a un circuito unidimensional tipo anillo. El modelo implementado en el presente trabajo de Purkinje-ventrículo isquémico 1B tiene una estructura similar. Gilmour y Watanabe observaron actividad reentrante cuando una de las uniones Purkinje-ventrículo presentaba bloqueo unidireccional en la conducción provocada por estimulación prematura. Dentro de los estudios experimentales sobre la interacción fibras de Purkinje-ventrículo isquémico están el de Tan y colaboradores, pero que se enfocó al estudio del tiempo de conducción P-V estableciendo en la unión Purkinje-ventrículo condiciones de potasio elevado e hipoxia [Tan et al., 1989]. Otro estudio que también se centró en la interacción Purkinje-ventrículo isquémico en corazones caninos fue el de Gilmour y colaboradores, quienes estudiaron el efecto de hiperkalemia, acidosis e hipoxia en células de endocardio que estaban eléctricamente desacopladas de las células de Purkinje [Gilmour et al., 1984]. En el presente trabajo también se utilizaron células endocárdicas acopladas a Purkinje. Las reentradas inducidas por isquemia 1B encontradas en el presente trabajo, muestra que el subsistema Purkinje-ventrículo tiene que ser objeto de estudios futuros.

5.7. Limitaciones del estudio

El estudio de reflexión cardiaca y la fase 1B de arritmias ventriculares se llevó a cabo utilizando modelos matemáticos del AP, que como cualquier modelo matemático de sistemas biológicos, presentan limitaciones. Para la modelización de la actividad eléctrica las células de Purkinje se utilizó el modelo de DiFrancesco-Noble de 1985 basado en datos experimentales de oveja [DiFrancesco y Noble, 1985]. Este modelo celular tiene la desventaja de haberse publicado hace varias décadas, pero por otra parte parte, tiene la ventaja de ser un modelo maduro que ha probado su validez en muchos estudios. Recientemente se han publicado nuevos modelos para Purkinje, por ejemplo el modelo de Aslanidi y colaboradores de 2009

basado en un modelo modificado de Hund-Rudy para ventrículo canino [Aslanidi et al., 2009; Hund y Rudy, 2004]. Otro modelo publicado para células de Purkinje caninas es el de Li-Rudy [Li y Rudy, 2011]. Aunque estos modelos son recientes, no tienen la madurez del modelo de DiFrancesco-Noble. Los resultados obtenidos de la interacción Purkinje-ventrículo podrían presentar diferencias al utilizar modelos celulares de otras especies de animales de experimentación, pero no serían sustancialmente distintos. Por otra parte, la morfología observada en las fibras de Purkinje no es simple y su anchura puede variar de 0.1 a 2 mm [Sanguinetti y Kass, 1984; Reiser y Anderson, 1981]. Las fibras de Purkinje utilizadas en los modelos experimentales tenían una anchura de hasta 0.9 mm y una longitud mayor a 6 mm [Janse y d'Alnoncourt, 1987; Wit, Cranefield y Hoffman, 1972; Cranefield y Hoffman, 1971]. La modelización matemática de las fibras de Purkinje tuvo limitaciones ya que consideró que las células tenían forma cilíndrica y con dimensiones constantes de 15 μm de anchura y 150 μm de longitud. Para la modelización de las células ventriculares se utilizó un modelo modificado de Luo-Rudy para ventrículo de cobaya. Los resultados obtenidos también pudieran presentar algunas diferencias si se utilizaran otros modelos celulares de ventrículo, incluyendo los desarrollados para ventrículo humano (por ejemplo los modelos de ten Tusscher y colaboradores, Grandi y colaboradores y O'Hara y colaboradores [ten Tusscher et al., 2004; Grandi et al., 2010; O'Hara et al., 2011]).

El estudio del fenómeno de reflexión utilizó un modelo unidimensional de dos segmentos de fibra acoplados mediante una barrera resistiva. El modelo tiene limitaciones porque considera una estructura simplificada de fibras ventriculares reales. Dentro de estas simplificaciones, se puede mencionar que las dimensiones de los segmentos de fibra se mantuvieron constantes. Cada segmento de fibra tenía una anchura de 22 μm y una longitud de 1 cm. Además, las fibras cardiacas se han considerado compuestas por células con forma cilíndrica conectadas longitudinalmente. La estructura simplificada de las fibras ventriculares modelizadas permitió centrarse en el estudio de las características de la generación de despolarizaciones tempranas de fase 2 y la inducción de reflexión.

La estructura del modelo 1D Purkinje-ventrículo isquémico 1B es una modelización simplificada de una zona isquémica de un corazón intacto. El modelo consideró la conexión de fibras de Purkinje a una fibra ventricular compuesta por células de endocardio, lo cual es una representación simplificada de la interacción Purkinje-ventrículo que forma parte la compleja estructura del corazón. Por otra parte, el modelo de isquemia 1B bidimensional se implementó considerando que una fibra de Purkinje se conectada a una capa de células de endocardio con características electrofisiológicas alteradas por un evento isquémico. Los cambios sufridos por las células afectadas por isquemia no se modelizaron en su totalidad, sólo se consideraron las alteraciones más importantes.

El costo computacional del modelo 2D Purkinje-ventrículo isquémico 1B es al-

to, lo que limitó el estudio. Debido a esto, se utilizaron dos modelos donde se varió únicamente tres parámetros del modelo de isquemia 1B manteniendo los otros parámetros fijos. El primer modelo se empleó para estudiar la influencia del incremento de la concentración extracelular de potasio, el incremento de la impedancia del tejido ventricular y la alteración en el acoplamiento Purkinje-ventrículo. Posteriormente, con un modelo con dimensiones mayores se procedió a fijar las condiciones para reentradas. Nuevamente se simplificó la compleja estructura cardiaca para que las simulaciones se centraran en la interacción Purkinje-ventrículo isquémico 1B y la generación de reentradas.

La utilización de modelos 3D en estudios de la interacción Purkinje-ventrículo tiene la ventaja de que representan de una manera más realista la anatomía y fisiología de este subsistema cardiaco. El modelo 2D de Purkinje-ventrículo isquémico 1B utilizado en el presente trabajo tiene la limitante de ser menos realista que un modelo 3D. Sin embargo, un modelo 2D tiene un costo computacional menor que un modelo 3D. Otra ventaja de un modelo 2D es que presenta una estructura similar a la utilizada en estudios experimentales de la conducción Purkinje-ventrículo y ventrículo-Purkinje, llevados a cabo con fibras cardiacas aisladas.

Conclusiones

En este capítulo se describen las conclusiones principales de esta Tesis Doctoral relacionándolas con los objetivos planteados al inicio de la misma:

- Determinar el papel de las corrientes I_{Ks} , I_{Kr} e I_{CaL} en la inducción de posdespolarizaciones tempranas de fase 2 y reflexión en células endocárdicas, células M y células epicárdicas.

Los resultados obtenidos indican que las condiciones de inducción de EADs de fase 2 en el segmento anormal tienen una gran influencia en la generación del fenómeno. Un incremento mayor al 50% en la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) y una reducción severa mayor al 90% en la componente lenta (I_{Ks}) de la corriente diferida rectificadora de potasio incrementan la probabilidad de generación de reflexión cardiaca hacia fibras ventriculares sanas. Para bloqueos severos de I_{Ks} , el fenómeno de reflexión cardiaca se induce para cualquier factor de bloqueo de la corriente I_{Kr} .

Se debe destacar que el presente estudio fue el primero en sugerir que las posdespolarizaciones tempranas de fase 2 podrían inducir reflexión en fibras ventriculares. Un estudio experimental reciente que también utilizó simulación por ordenador analizó la hipótesis de que expansiones de tejido promueven un desbalance fuente-sumidero provocando EADs y reflexión [Auerbach et al., 2011], de modo que el mecanismo propuesto para reflexión es reforzado por este estudio.

- Analizar la influencia del acoplamiento en tejido ventricular sobre el fenómeno de reflexión cardiaca y sobre la conducción entre fibras de Purkinje y ventrículo.

Con respecto al incremento de la resistencia de acoplamiento entre los segmentos del modelo implementado para reflexión, existe un rango de acoplamiento que facilita la generación de EADs de fase 2 y que inducen reflexión en fibras ventriculares para un bloqueo moderado de las componentes rápida y lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr} e I_{Ks}). El rango de acoplamiento que facilita la inducción de reflexión es variable y depende

del bloqueo de I_{Kr} . Un acoplamiento moderado incrementa la probabilidad de que se genere reflexión cardiaca. Por otra parte, bajo condiciones de isquemia 1B, el cambio en el acoplamiento de las células ventriculares y de PVJ producen un comportamiento monofásico y bifásico en la conducción P-V. Además, también existe un rango donde se genera conducción y bloqueo en la conducción V-P pero diferente al rango de la conducción P-V. La conducción V-P monofásica.

- Implementar y validar modelos de tejido ventricular bajo condiciones de isquemia 1B.

En el presente trabajo se implementó un modelo de matemático que consideró las alteraciones que sufren las células ventriculares en el intervalo de 15 a 45 minutos de un episodio de isquemia regional. En la implementación del modelo de isquemia 1B se modificaron 13 parámetros del modelo del PA de Luo-Rudy (LRd2000). El modelo desarrollado es una propuesta que se puede utilizar para descifrar los mecanismos que provocan las arritmias ventriculares de la fase 1B inducidas por isquemia. No existen muchas propuestas de modelos para isquemia 1B, el presente trabajo aporta una de ellas.

Una contribución importante del presente trabajo es la aportación de modelos 1D y 2D de isquemia 1B que permitieron analizar mediante modelización matemática la influencia de las condiciones de isquemia 1B sobre las características electrofisiológicas de las células de Purkinje.

- Estudiar el efecto de las condiciones de isquemia 1B en el potencial de acción y en las corrientes iónicas de células endocárdicas.

Bajo condiciones de isquemia 1B, la duración y la amplitud del potencial de acción y la velocidad de conducción se reducen. A mayor incremento en la resistencia de las células de endocardio y concentración extracelular de potasio, mayor reducción en APD, APA y CV. A mayor incremento en la concentración extracelular de potasio, las corrientes iónicas tienen una tendencia a una reducción mayor.

- Estimar el Factor de Seguridad de la propagación en las diferentes zonas del tejido ventricular bajo condiciones normales y de isquemia 1B.

El modelo de isquemia 1B incorporó una zona de borde ubicada entre la zona isquémica 1B y la zona normal de fibras o tejido ventricular. Las características de conducción y bloqueo de potenciales se evaluaron mediante el Factor de Seguridad el cual se estimó en las tres zonas del modelo. El factor de seguridad en fibras de Purkinje fue de aproximadamente 2.5 y se mantiene casi constante a lo largo de la fibra, pero en las células cercanas a la unión Purkinje-ventrículo se incrementa observándose un pico para después descender en las células ventriculares cercanas a la PVJ. En la zona de borde el SF no se mantiene constante, se incrementa, alcanza un valor máximo y luego descende. En la zona normal el SF es constante con un valor de 1.82.

Otra contribución a mencionar del presente estudio es que es la primera vez que se evalúa el SF utilizando un modelo 1D de fibras de Purkinje acopladas a tejido ventricular bajo condiciones de isquemia 1B.

- Estudiar el efecto de las condiciones de isquemia 1B sobre la autogeneración de impulsos en fibras de Purkinje.

Una característica de las células de las fibras de Purkinje es su automaticidad. Cuando se acopla fibras de Purkinje a fibras o tejido ventricular bajo condiciones de isquemia 1B, la autogeneración de pulsos se produce en la proximidad de la unión Purkinje-ventrículo. El lugar de autogeneración de pulsos depende de la concentración extracelular de potasio, a mayor $[K]_o$, la autogeneración de pulsos en Purkinje ocurre más cerca de la unión Purkinje-ventrículo.

- Estudiar mediante modelos matemáticos las condiciones de reentradas en fibras de Purkinje-ventrículo isquémico 1B y en la unión Purkinje-ventrículo.

En los modelos de fibras de Purkinje acopladas a través de dos uniones Purkinje-ventrículo a ventrículo isquémico 1B, una impedancia baja o alta en ventrículo isquémico 1B es antiarrítmicas e impedancias intermedias son proarrítmicas. Lo anterior refuerza la hipótesis de que el desacoplamiento celular inducido por isquemia tiene un rol importante en la generación de arritmias en la fase 1B de isquemia.

Es importante recalcar que por primera vez con modelos 1D y 2D con estructura tipo anillo se sugieren condiciones para la generación de reentradas en un circuito compuesto por fibras de Purkinje y ventrículo isquémico 1B.

Futuras Líneas de Trabajo

El estudio del fenómeno de reflexión cardiaca y de las arritmias de la fase 1B inducidas por isquemia, se ha centrado en los posibles mecanismos responsables de su generación. Ambos fenómenos son complejos y quedan aspectos que son de interés y que no se abordaron, los cuales abren varias posibilidades para un futuro inmediato y que serían una continuación natural del presente trabajo. En este capítulo se mencionan algunas líneas de investigación futuras con posibilidades de desarrollo.

1. En el presente trabajo se ha identificado como un posible mecanismo responsable del fenómeno de reflexión en fibras ventriculares a las posdespolarizaciones tempranas de fase 2. Dicho mecanismo de inducción de reflexión no se ha estudiado hasta el momento con estudios experimentales. Por otra parte, las EADs se inducen con mayor facilidad en fibras de Purkinje. Una posible línea de trabajo futuro sería buscar evidencias de que las EADs pueden inducir reflexión en tejido ventricular y fibras de Purkinje mediante un estudio experimental. El trabajo podría llevarse a cabo en colaboración con grupos de investigación con amplia experiencia en la parte experimental, como los de Ruben Coronel o José Jalife.
2. En el estudio realizado de la conducción fibras de Purkinje-ventrículo (P-V) y ventrículo-fibras de Purkinje (V-P) se utilizó para modelizar la actividad eléctrica de las células de Purkinje el modelo de DiFrancesco-Noble, el cual ha sido utilizado en diferentes estudios y se ha probado su validez, pero fue publicado hace varias décadas. El modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B desarrollado, se podría modificar considerando para la modelización de las células de Purkinje modelos celulares más recientes, por ejemplo el modelo de Aslanidi y colaboradores, Stewart y colaboradores o el modelo de Li-Rudy.
3. En el modelo unidimensional implementado de una fibra de Purkinje conectada a una fibra ventricular bajo condiciones de isquemia 1B, se estimó el factor

de seguridad en ambos tipos de fibras y en la unión Purkinje-ventrículo. Otra posible continuación del presente trabajo sería calcular el Factor de Seguridad en el modelo bidimensional Purkinje-ventrículo isquémico 1B mediante la formulación de Romero y colaboradores o de Boyle y Vigmond.

4. El estudio con el modelo bidimensional Purkinje-ventrículo no consideró el efecto que podría tener si el haz de fibras de Purkinje tuviera diferente espesor. Sería conveniente que a futuro se estudiara el efecto del incremento en el grosor del haz de fibras de Purkinje sobre el Factor de Seguridad para determinar si el factor de seguridad aumenta o disminuye cuando la anchura del haz de fibras se modifica.
5. En los modelos unidimensional y bidimensional de isquemia 1B se utilizó una estructura simplificada para la unión Purkinje-ventrículo. Es recomendable que en el trabajo futuro se realice un estudio experimental de la electrofisiología de la unión Purkinje-ventrículo para mejorar los modelos matemáticos desarrollados, buscando que sean más realistas. Una estructura más detallada de la unión Purkinje-ventrículo podría utilizarse en modelos 3D.
6. Aunque el modelo de isquemia 1B puede considerarse completo para el estudio llevado a cabo, se podría incorporar cambios que reflejaran de una forma más detallada las modificaciones electrofisiológicas que presentan las células cardíacas durante esta patología. También, se podría incluir células de mid-miocardio y epicardio en el tejido ventricular que se consideró compuesto únicamente por células de endocardio, para estudiar así isquemia transmural.
7. La implementación de un modelo tridimensional de isquemia 1B sería una continuación interesante y se tomaría como base la experiencia adquirida con los modelos 1D y 2D desarrollados en el presente trabajo. Lo anterior pudiera llevarse a cabo incluso en el marco de una colaboración entre el Instituto Tecnológico de Cuautla y el Grupo BioElectrónica (GBio-e) adscrito al I3BH de la UPV.

Modelo de DiFrancesco-Noble

D. DiFrancesco y D. Noble [DiFrancesco y Noble, 1985] simplificaron la compleja célula cardíaca y la representaron con una estructura de tres componentes principales:

1. Los canales iónicos, bombas iónicas e intercambiadores iónicos que son responsables del intercambio de iones a través de la membrana celular.
2. Las concentraciones iónicas de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) que son los iones principales involucrados en la actividad eléctrica de la célula cardíaca.
3. El subsistema de almacenamiento y liberación de calcio dentro de la célula (retículo sarcoplásmico).

Considerando estos tres componentes y tomando como base resultados experimentales de diferentes fibras y diferentes laboratorios, el modelo de DiFrancesco-Noble consiste de 16 ecuaciones diferenciales de primer orden.

A.1. Concentraciones iónicas normales

$$[\text{K}]_c = 4 \text{ mmol/L}; [\text{K}]_i = 140 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Na}]_o = 140 \text{ mmol/L}; [\text{Na}]_i = 8 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Ca}]_o = 2 \text{ mmol/L}; [\text{Ca}]_i = 0.00005 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Ca}]_{rel} = 1 \text{ mmol/L}; [\text{Ca}]_{up} = 2 \text{ mmol/L}$$

A.2. Unidades

Magnitud	Unidad
Corrientes	nanoamperios (nA)
Potenciales	milivoltios (mV)
Concentraciones	milimol/L (mmol/L)
Volúmenes	milímetros cúbicos (mm ³)
Temperatura	grados Kelvin (°K)
Constante de Faraday (F)	culombios/mol (C/mol)
Constante de Boltzman (R)	julios/(mol·grado Kelvin) (J/mol · °K)
Conductancias	microsiemens (μS)
Tiempo	segundos (s)

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

A.3.1. Corriente activada por hiperpolarización (i_f)

Es una corriente entrante no específica formada tanto por iones sodio como por iones potasio siendo responsable de la despolarización diastólica (actividad automática) de las células de Purkinje.

$$\begin{aligned}
 i_f &= i_{f,K} + i_{f,Na} & (A.1) \\
 i_{f,K} &= y \frac{[K_c]}{[K_c] + K_{m,f}} g_{f,K} (V_m - E_K) \\
 i_{f,Na} &= y \frac{[K_c]}{[K_c] + K_{m,f}} g_{f,Na} (V_m - E_{Na})
 \end{aligned}$$

donde y es una variable de compuerta definida por las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dy}{dt} &= \alpha_y(1 - y) - \beta_y y & (A.2) \\
 \alpha_y &= 0.05 \exp(-0.067(V_m + 52 - 10)) \\
 \beta_y &= \frac{(V_m + 52 - 10)}{(1 - \exp(-0.2(V_m + 52 - 10)))} , \beta_y|_{V_m=-52+10} = 5
 \end{aligned}$$

con:

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K]_c}{[K]_i} \right) \quad y \quad E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i} \right) \quad (A.3)$$

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

Las constantes tienen los siguientes valores:

$$\begin{aligned}K_{m,f} &= 45 \text{ mmol/L} \\g_{f,K} &= 3 \mu\text{S} \\g_{f,Na} &= 3 \mu\text{S}\end{aligned}$$

A.3.2. Corriente diferida de potasio dependiente del tiempo (i_K)

Corriente saliente de iones potasio que fluyen a través de canales regulados por potencial y tiene una cinética de activación lenta (debido a esto recibe el nombre de “diferida”). Esta corriente se activa lentamente en la meseta del potencial de acción y es la que tiene mayor influencia en la repolarización de las células de Purkinje.

$$i_K = x i_{K,max} \frac{[K]_i - [K]_c \exp\left(-\frac{V_m}{RT/F}\right)}{140} \quad (\text{A.4})$$

x es una variable de compuerta y su comportamiento está definido por las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \alpha_x(1-x) - \beta_x x \\ \alpha_x &= 0.5 \frac{\exp(0.0826(V_m + 50))}{(1 + \exp(0.057(V_m + 50)))} \\ \beta_x &= 1.3 \frac{\exp(-0.06(V_m + 20))}{(1 + \exp(-0.04(V_m + 20)))}\end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

El valor de la constante $i_{K,max}$ normalmente es 180 nA.

A.3.3. Corriente de potasio independiente del tiempo (i_{K1})

Corriente saliente de iones potasio responsable de mantener el potencial de reposo a un valor cercano al potencial de equilibrio del potasio. Esta corriente también contribuye en la fase de repolarización del AP.

$$i_{K1} = g_{K1} \frac{[K]_c}{[K]_c + K_{m,1}} \frac{V_m - E_K}{1 + \exp\left(2\frac{V_m - E_K + 10}{RT/F}\right)} \quad (\text{A.6})$$

donde las constantes tienen los siguientes valores:

$$\begin{aligned}g_{K1} &= 920 \mu\text{S} \\K_{m,1} &= 210 \text{ mmol/L}\end{aligned}$$

A.3.4. Corriente transitoria de salida de potasio (i_{T0})

Es una corriente saliente de potasio que se activa y desactiva rápidamente tras la despolarización del AP. Esta corriente al parecer tiene un papel importante en la modificación de la duración de potencial de acción (APD).

$$i_{T0} = r \cdot 0.28 \left(0.2 + \frac{[K]_c}{[K]_c + K_{m,T0}} \right) \left(\frac{[Ca]_i}{[K]_{act4} + [Ca]_i} \right) \cdot \left([K]_i \exp(0.02 V_m) - [K]_c \exp(-0.02 V_m) \right) term \quad (A.7)$$

donde el factor *term* está definido por:

$$term = \frac{V_m + 10}{1 - \exp(-0.2(V_m + 10))}, \quad term|_{V_m=-10} = 5 \quad (A.8)$$

r es una variable de compuerta que tiene el siguiente comportamiento:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \alpha_r(1 - r) - \beta_r r & (A.9) \\ \alpha_r &= 0.033 \exp\left(-\frac{V_m}{17}\right) \\ \beta_r &= \frac{33}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 10}{8}\right)} \end{aligned}$$

y donde las constantes tienen los siguientes valores:

$$\begin{aligned} K_{m,T0} &= 10 \text{ mmol/L} \\ K_{act4} &= 0.0005 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

A.3.5. Corriente de fondo de sodio ($i_{b,Na}$)

Corriente entrante de sodio independiente del tiempo que fluye durante todo el potencial de acción y también durante la despolarización diastólica. Esta corriente contribuye a la actividad automática de las células de Purkinje.

$$i_{b,Na} = \frac{[Na]_o}{[Na]_{o,c}} g_{b,Na} (V_m - E_{Na}) + i_{b,Ch} \quad (A.10)$$

Los valores de las constantes son los siguientes:

$$\begin{aligned} [Na]_{o,c} &= 140 \text{ mmol/L} \\ g_{b,Na} &= 0.18 \mu S \\ i_{b,Ch} &= 0 \text{ nA} \end{aligned}$$

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

A.3.6. Corriente de fondo de calcio ($i_{b,Ca}$)

Corriente entrante de calcio independiente del tiempo que fluye durante todo el potencial de acción y durante la fase de despolarización diastólica.

$$i_{b,Ca} = g_{b,Ca} (V_m - E_{Ca}) \quad (\text{A.11})$$

donde

$$E_{Ca} = 0.5 \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} \right) \quad \text{y}$$
$$g_{b,Ca} = 0.02 \mu\text{S}$$

A.3.7. Corriente de fondo de potasio ($i_{b,K}$)

Corriente saliente de potasio independiente del tiempo y con un valor muy pequeño (la corriente se considera nula en el modelo).

$$i_{b,K} = g_{b,K} (V_m - E_K) \quad (\text{A.12})$$

donde $g_{b,K} = 0 \mu\text{S}$

A.3.8. Corriente de la bomba sodio-potasio (i_p)

Esta corriente se encarga de restablecer las concentraciones de sodio y potasio tras el desarrollo de un potencial de acción (expulsa de la célula iones sodio e introduce iones potasio con una relación 3 a 2) y constituye una pequeña corriente de salida con un valor relativamente constante.

$$i_p = i_{p,max} \frac{[K]_c}{[K]_c + K_{m,K}} \frac{[Na]_i}{[Na]_i + K_{m,Na}} \quad (\text{A.13})$$

las constantes tienen normalmente los valores:

$$i_{p,max} = 125 \text{ nA}$$
$$K_{m,K} = 1 \text{ mmol/L}$$
$$K_{m,Na} = 40 \text{ mmol/L}$$

A.3.9. Corriente del intercambiador sodio-calcio (i_{NaCa})

Corriente que intercambia un ion calcio por tres iones sodio y es el mecanismo más importante para extraer calcio de la célula. La dirección de la corriente es dependiente de la relación entre los gradientes de sodio y calcio, además del potencial

de membrana.

$$i_{NaCa} = K_{NaCa} \frac{\exp\left(\frac{\gamma(n_{NaCa}-2)V_m}{RT/F}\right) [Na]_i^{n_{NaCa}} [Ca]_o}{1 + d_{NaCa}([Ca]_i [Na]_o^{n_{NaCa}} + [Ca]_o [Na]_i^{n_{NaCa}})} - K_{NaCa} \frac{\exp\left(\frac{-(1-\gamma)(n_{NaCa}-2)V_m}{RT/F}\right) [Na]_o^{n_{NaCa}} [Ca]_i}{1 + d_{NaCa}([Ca]_i [Na]_o^{n_{NaCa}} + [Ca]_o [Na]_i^{n_{NaCa}})} \quad (A.14)$$

las constantes de la ecuación anterior se definen de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} K_{NaCa} &= 0.02 \\ \gamma &= 0.5 \\ n_{NaCa} &= 3 \\ d_{NaCa} &= 0.001 \end{aligned}$$

A.3.10. Corriente rápida de sodio (i_{Na})

Esta corriente es entrante y se activa cuando el potencial de membrana se eleva hasta alcanzar un valor umbral. La corriente rápida de sodio es la responsable de la fase rápida de despolarización del potencial de acción.

$$i_{Na} = m^3 h g_{Na}(V_m - E_{mh}) \quad (A.15)$$

la variable de compuerta m está definida por las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \alpha_m &= 200 \frac{V_m + 41}{1 - \exp(-0.1(V_m + 41))}, \quad \alpha_m|_{V_m=-41} = 2000 \\ \beta_m &= 8000 \exp(-0.056(V_m + 66)) \end{aligned} \quad (A.16)$$

en tanto que la variable de compuerta h se define por:

$$\begin{aligned} \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \\ \alpha_h &= 20 \exp(-0.125(V_m + 75)) \\ \beta_h &= \frac{2000}{1 + 320 \exp(-0.1(V_m + 75))} \end{aligned} \quad (A.17)$$

por otra parte, E_{mh} tiene la siguiente expresión:

$$E_{mh} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{[Na]_o + 0.12[K]_c}{[Na]_i + 0.12[K]_i}\right) \quad (A.18)$$

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

La constante g_{Na} tiene un valor de $1125 \mu\text{S}$, que es 1.5 veces mayor que el valor que tomaba en las ecuaciones originales de DiFrancesco y Noble. La modificación fue sugerida por Cabo y Barr en 1993, para que fuera más realista el valor de la derivada máxima del AP simulado.

A.3.11. Corriente secundaria de entrada ($i_{Ca,f}$)

Esta corriente es entrante y está formada principalmente por iones calcio y en menor grado por iones sodio y potasio. La corriente $i_{Ca,f}$ contribuye al establecimiento de la fase de meseta del potencial de acción, también induce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. La inactivación de la corriente depende del potencial y de la concentración de calcio intracelular.

$$i_{Ca,f} = i_{si,Na} + i_{si,Ca} + i_{si,K} \quad (\text{A.19})$$

donde las componentes de la corriente son:

$$\begin{aligned} i_{si,Na} &= 0 \\ i_{si,Ca} &= d f f_2 \frac{4P_{si}(V_m - 50) \frac{F}{RT}}{1 - \exp(-2(V_m - 50) \frac{F}{RT})} \cdot \\ &\quad \left([Ca]_i \exp\left(100 \frac{F}{RT}\right) - [Ca]_o \exp\left(-2(V_m - 50) \frac{F}{RT}\right) \right) \\ i_{si,Ca}|_{V_m=50} &= d f f_2 2P_{si} \left([Ca]_i \exp\left(100 \frac{F}{RT}\right) - [Ca]_o \right) \\ i_{si,K} &= d f f_2 \frac{0.01P_{si}(V_m - 50) \frac{F}{RT}}{1 - \exp(-(V_m - 50) \frac{F}{RT})} \cdot \\ &\quad \left([K]_i \exp\left(50 \frac{F}{RT}\right) - [K]_c \exp\left(-(V_m - 50) \frac{F}{RT}\right) \right) \\ i_{si,K}|_{V_m=50} &= d f f_2 0.01P_{si} \left([K]_i \exp\left(50 \frac{F}{RT}\right) - [K]_c \right) \end{aligned} \quad (\text{A.20})$$

las variables de compuerta d , f y f_2 están definidas por las expresiones siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{dd}{dt} &= \alpha_d(1 - d) - \beta_d d \quad (\text{A.21}) \\ \alpha_d &= 30 \frac{V_m + 24 - 5}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 24 - 5}{4}\right)}, \quad \alpha_d|_{V_m=-24+5} = 120 \\ \beta_d &= 12 \frac{V_m + 24 - 5}{\exp\left(-\frac{V_m + 24 - 5}{10}\right) - 1}, \quad \beta_d|_{V_m=-24+5} = 120 \end{aligned}$$

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f(1-f) - \beta_f f \quad (\text{A.22})$$

$$\alpha_f = 6.25 \frac{V_m + 34}{\exp\left(-\frac{V_m + 34}{4}\right) - 1}, \quad \alpha_f|_{V_m = -34} = 25$$

$$\beta_f = \frac{50}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 34}{4}\right)}$$

$$\frac{df_2}{dt} = \alpha_{f_2}(1-f_2) - \beta_{f_2} [Ca]_i f_2 \quad (\text{A.23})$$

$$\alpha_{f_2} = 10$$

$$\beta_{f_2} = \frac{\alpha_{f_2}}{K_{m,f_2}}$$

normalmente las constantes tienen los valores:

$$P_{si} = 15$$

$$K_{m,f_2} = 0.001 \text{ mmol/L}$$

A.3.12. Variación de las concentraciones iónicas

En el modelo los volúmenes de los distintos compartimentos se definen de la forma siguiente:

Volumen de la preparación	$V = \pi a^2 l$, donde a es el radio y l es la longitud de la preparación
Volúmenes intra y extracelulares	$V_i = (1 - V_{ecs})V$ y $V_e = V_{ecs}V$, V_{ecs} es el porcentaje de volumen extracelular y usualmente tiene un valor de 0.1
Volumen del compartimento de entrada del retículo sarcoplásmico	$V_{up} = 0.05 V_i$
Volumen del compartimento de salida del retículo sarcoplásmico	$V_{rel} = 0.02 V_i$

Concentración intracelular de sodio

La variación de la concentración intracelular de sodio es descrita por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = -\frac{i_{m,Na}}{V_i F} \quad (\text{A.24})$$

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

por otra parte, $i_{m,Na}$ está definida por:

$$i_{m,Na} = i_{Na} + i_{b,Na} + i_{f,Na} + i_{si,Na} + 3 i_p + \frac{n_{NaCa}}{n_{NaCa} - 2} i_{NaCa} \quad (\text{A.25})$$

Concentración intracelular de calcio

El retículo sarcoplásmico almacena iones de calcio hasta que la despolarización de la membrana plasmática induce su liberación hacia el citoplasma celular lo que provoca la contracción de la célula. DiFrancesco y Noble desarrollaron un modelo del movimiento de los iones calcio en el interior de la célula que reproduce la variación temporal de la concentración de calcio intracelular. En el modelo existe un almacén (retículo sarcoplásmico) que ocupa el 5% del volumen intracelular en el cual los iones calcio permanecen aislados del citoplasma. Además, el retículo sarcoplásmico se divide en dos compartimentos: el compartimento de entrada y el compartimento de salida. Una bomba es la encargada de transportar iones calcio desde el citoplasma hacia el compartimento de entrada. Al mismo tiempo, una fracción del calcio almacenado en el compartimento de entrada es transferido al compartimento de salida, del cual sale el calcio hacia el citoplasma lo que produce la contracción de la célula. La liberación del calcio del compartimento de salida es activada por la concentración de calcio en el citoplasma. El modelo desarrollado se muestra en la figura A1. Las ecuaciones del modelo son:

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -\frac{i_{m,Ca} + i_{up} - i_{rel}}{2 V_i F} \quad (\text{A.26})$$

donde $i_{m,Ca}$ se define como:

$$i_{m,Ca} = i_{si,Ca} + i_{b,Ca} - \frac{2}{n_{NaCa} - 2} i_{NaCa} \quad (\text{A.27})$$

por otra parte, i_{up} e i_{rel} se definen por:

$$i_{up} = \alpha_{up} [Ca]_i \left(\overline{[Ca]}_{up} - [Ca]_{up} \right) - \beta_{up} [Ca]_{up} \quad (\text{A.28})$$

$$i_{rel} = \alpha_{rel} [Ca]_{rel} \frac{[Ca]_i^{rr}}{[Ca]_i^{rr} + K_{m,Ca}^{rr}} \quad (\text{A.29})$$

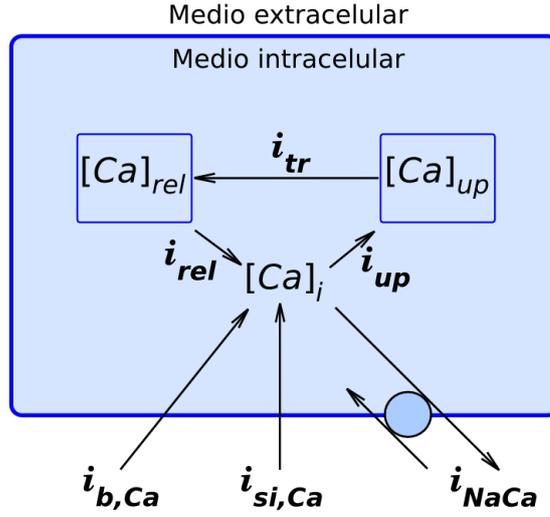


Figura A.1 Diagrama que resume los procesos que controlan el movimiento de iones de calcio en el interior de la célula y a través de la membrana celular ([DiFrancesco y Noble, 1985], figura 1 con modificaciones).

donde:

$$\begin{aligned}\alpha_{up} &= \frac{2FV_i}{\tau_{up}[Ca]_{up}} \\ \beta_{up} &= 0 \\ \alpha_{rel} &= \frac{2FV_{rel}}{\tau_{rel}}\end{aligned}\tag{A.30}$$

las concentraciones de calcio en los compartimentos de entrada y salida del retículo sarcoplásmico (SR) tienen variaciones que se describen con las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{d[Ca]_{up}}{dt} &= \frac{i_{up} - i_{tr}}{2V_{up}F} \\ \frac{d[Ca]_{rel}}{dt} &= \frac{i_{up} - i_{rel}}{2V_{rel}F}\end{aligned}\tag{A.31}$$

donde i_{tr} se define por:

$$i_{tr} = \alpha_{tr} p ([Ca]_{up} - [Ca]_{rel}) \quad \text{con} \quad \alpha_{tr} = \frac{2FV_{rel}}{\tau_{rep}}\tag{A.32}$$

A.3. Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble

p es una variable de compuerta y su comportamiento se rige por:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= \alpha_p(1-p) - \beta_p p & (A.33) \\ \alpha_p &= 0.625 \frac{V_m + 34}{\exp\left(-\frac{V_m + 34}{4}\right) - 1}, \quad \alpha_p|_{V_m=-34} = 2.5 \\ \beta_p &= \frac{5}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 34}{4}\right)} \end{aligned}$$

los valores de las constantes son:

$$\begin{aligned} \overline{[Ca]}_{up} &= 5 \text{ mmol/L} \\ rr &= 2 \\ K_{m,Ca} &= 0.001 \text{ mmol/L} \\ \tau_{up} &= 0.025 \text{ s} \\ \tau_{rel} &= 0.050 \text{ s} \\ \tau_{rep} &= 2 \text{ s} \end{aligned}$$

Concentración intersticial de potasio

$$\frac{d[K]_c}{dt} = -P ([K]_c - [K]_b) + \frac{i_{m,K}}{V_e F} \quad (A.34)$$

donde $i_{m,K}$ se define por la expresión:

$$i_{m,K} = i_{K1} + i_K + i_{f,K} + i_{si,K} + i_{b,K} + \frac{K_{act4} + [Ca]_i}{[Ca]_i} i_{T0} - 2i_p \quad (A.35)$$

el valor de P en la ecuación A.34 es fijado en 0.7 s^{-1} [Cabo y Barr, 1992a].

Concentración intracelular de potasio

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -\frac{i_{m,K}}{V_i F} \quad (A.36)$$

donde $i_{m,K}$ se ha definido en la ecuación A.35.

Modelo de Luo-Rudy fase II del potencial de acción ventricular

B.1. Consideraciones geométricas y eléctricas

Dimensiones de la célula: longitud (L) = 100 μm ; radio (r) = 11 μm

Area geométrica de la membrana: $A_{Geo} = 2\pi r^2 + 2\pi rL = 0.767 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$

Area capacitiva de la membrana: $A_{Cap} = R_{CG}A_{Geo} = 1.534 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$

Capacidad específica de la membrana: $C_m = 1 \text{ }\mu\text{F}/\text{cm}^2$

Volumen celular: $V_{cell} = \pi r^2 L = 38 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

Volumen del mioplasma: $V_{myo} = 0.68V_{cell} = 25.84 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

Volumen mitocondrial: $V_{mito} = 0.26V_{cell} = 9.88 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

Volumen del retículo sarcoplásmico: $V_{SR} = 0.06V_{cell} = 2.28 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

- Volumen del NSR: $V_{NSR} = 0.0552V_{cell} = 2.098 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

- Volumen del JSR: $V_{JSR} = 0.0048V_{cell} = 0.182 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$

Volumen del espacio intersticial:

$$V_{cleft} = (12\%/88\%)V_{cell} = 5.182 \times 10^{-6} \text{ }\mu\text{L}$$

B.2. Concentraciones iónicas normales

$$[K^+]_o = 4.5 \text{ mmol/L}; [K^+]_i = 140 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Na}^+]_o = 140 \text{ mmol/L}; [\text{Na}^+]_i = 10 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Ca}^{2+}]_o = 1.8 \text{ mmol/L}; [\text{Ca}^{2+}]_i = 0.000079 \text{ mmol/L}$$

B.3. Unidades

Magnitud	Unidad
Corrientes (I)	microamperios/cm ² ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
Potenciales (V)	milivoltios (mV)
Concentraciones ($[\text{S}]_i$, $[\text{S}]_o$)	milimol/L (mmol/L)
Volúmenes	microlitros (μL)
Temperatura absoluta (T)	grados Kelvin ($^\circ\text{K}$)
Constante de Faraday (F)	culombios/mol (C/mol)
Constante de Boltzman (R)	julios/(mol·grado Kelvin) ($\text{J}/\text{mol}\cdot^\circ\text{K}$)
Conductancias (g, G)	milisiemens/cm ² (mS/cm^2)
Permeabilidades (P)	cm/s
Tiempo (t)	milisegundos (ms)

B.4. Ecuación de la razón de cambio del potencial de membrana (V_m)

$$\frac{dV_m}{dt} = -\left(\frac{1}{C_m}\right)(I_i + I_{est}) \quad (\text{B.1})$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana, I_i es la suma de todas las corrientes iónicas a través de la membrana e I_{est} es la corriente del estímulo aplicado.

B.5. Ecuación de la razón de cambio de las concentraciones iónicas

$$\frac{d[B]}{dt} = -\frac{I_B \cdot A_{cap}}{V_C \cdot z_B \cdot F} \quad (\text{B.2})$$

donde $[B]$ es la concentración del ion B, I_B es la suma de las corrientes iónicas en las que participa el ion, A_{cap} es el área real de la célula (debido a los pliegues de la membrana, esta área es el doble del área geométrica), V_B es el volumen del compartimento donde se calcula la concentración del ion, z_B es la valencia del ion y F es la constante de Faraday (96 500 culombios/mol).

B.6. Corrientes iónicas

B.6.1. Corriente rápida de sodio (I_{Na})

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j (V_m - E_{Na}) \quad (\text{B.3})$$

donde el comportamiento de las variables de compuerta m , h y j es descrito con las ecuaciones:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (\text{B.4})$$

$$\alpha_m = \frac{0.32 (V_m + 47.13)}{1 - \exp(-0.1(V_m + 47.13))}$$

$$\beta_m = 0.08 \exp\left(-\frac{V_m}{11}\right)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (\text{B.5})$$

$$V_m \geq -40\text{mV} \begin{cases} \alpha_h = 0 \\ \beta_h = \frac{1}{0.13(1 + \exp(\frac{V_m + 10.66}{-11.1}))} \end{cases}$$

$$V_m < -40\text{mV} \begin{cases} \alpha_h = 0.135 \exp(\frac{80 + V_m}{-6.8}) \\ \beta_h = 3.56 \exp(0.079V_m) + 3.1 \times 10^5 \exp(0.35V_m) \end{cases}$$

$$\frac{dj}{dt} = \alpha_j(1 - j) - \beta_j j \quad (\text{B.6})$$

$$V_m \geq -40\text{mV} \begin{cases} \alpha_j = 0 \\ \beta_j = \frac{0.3 \exp(-2.535 \times 10^{-7} V_m)}{1 + \exp(-0.1(V_m + 32))} \end{cases}$$

$$V_m < -40\text{mV} \begin{cases} \alpha_j = \frac{-1.2714 \times 10^5 \exp(0.2444V_m)(V_m + 37.38)}{1 + \exp(0.311(V_m + 79.23))} + \\ \frac{-3.474 \times 10^{-5} \exp(-0.04391V_m)(V_m + 37.38)}{1 + \exp(0.311(V_m + 79.23))} \\ \beta_j = \frac{0.1212 \exp(-0.01052V_m)}{1 + \exp(-0.1378(V_m + 40.14))} \end{cases}$$

con:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \quad y \quad \bar{G}_{Na} = 16mS/cm^2$$

B.6.2. Corriente de calcio a través de los canales tipo L (I_{CaL})

$$I_{CaL} = I_{Ca} + I_{Ca,K} + I_{Ca,Na} \quad (B.7)$$

con:

$$I_{Ca} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{j}_{Ca}$$

$$I_{Ca,K} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{j}_{Ca,K}$$

$$I_{Ca,Na} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{j}_{Ca,Na}$$

para cada tipo de ion S (calcio, sodio y potasio), \bar{j}_{Ca} es descrita por la siguiente expresión:

$$\bar{j}_S = P_s \cdot z_s^2 \frac{V_m F^2}{RT} \frac{\gamma_{si}[S]_i \exp(\frac{z_s V_m F}{RT}) - \gamma_{so}[S]_o}{\exp(\frac{z_s V_m F}{RT}) - 1} \quad (B.8)$$

donde,

$$\begin{aligned} f_{Ca} &= \frac{1}{1 + \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{m,Ca}}} \\ d_\infty &= \frac{1}{1 + \exp(-\frac{V_m + 10}{6.24})} \\ \tau_d &= d_\infty \frac{1 - \exp(-\frac{V_m + 10}{6.24})}{0.035(V_m + 10)} \\ f_\infty &= \frac{1}{1 + \exp(\frac{V_m + 32}{8})} + \frac{1}{1 + \exp(\frac{50 - V_m}{20})} \\ \tau_f &= \frac{1}{0.0197 \exp(-[0.0337(V_m + 10)]^2 + 0.02)} \end{aligned}$$

siendo:

$$\alpha_d = \frac{d_\infty}{\tau_d}; \quad \beta_d = \frac{1 - d_\infty}{\tau_d}; \quad \alpha_f = \frac{f_\infty}{\tau_f} \quad y \quad \beta_f = \frac{1 - f_\infty}{\tau_f}$$

B.6. Corrientes iónicas

Los valores para las constantes son:

$$\begin{aligned}P_{Ca} &= 5.4 \times 10^{-4} \text{ cm/s} \\P_{Na} &= 6.75 \times 10^{-7} \text{ cm/s} \\P_K &= 1.93 \times 10^{-7} \text{ cm/s} \\ \gamma_{Cai} &= 1 \\ \gamma_{Cao} &= 0.341 \\ \gamma_{Nai} &= 0.75 \\ \gamma_{NaO} &= 0.75 \\ \gamma_{Ki} &= 0.75 \\ \gamma_{Ko} &= 0.75 \\ K_{m,Ca} &= 0.6 \mu\text{mol/L}\end{aligned}$$

B.6.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo T (I_{CaT})

$$I_{CaT} = \bar{G}_{Ca(T)} \cdot b^2 \cdot g \cdot (V_m - E_{Ca}) \quad (\text{B.9})$$

donde:

$$\begin{aligned}\bar{G}_{Ca(T)} &= 0.05 \text{ mS/cm}^2 \\ b_\infty &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m+14}{10.8}\right)} \\ \tau_b &= 3.7 + \frac{6.1}{1 + \exp\left(\frac{V_m+25}{4.5}\right)} \\ g_\infty &= \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_m+60}{5.6}\right)} \\ \tau_g &= -0.875 \cdot V_m + 12, \quad \text{para } V_m \leq 0 \\ \tau_g &= 12, \quad \text{para } V_m > 0 \\ E_{Ca} &= \frac{RT}{2F} \cdot \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i}\end{aligned}$$

B.6.4. Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})

$$I_{Kr} = \bar{G}_{Kr} \cdot X_r \cdot R \cdot (V_m - E_{Kr}) \quad (\text{B.10})$$

con:

$$\begin{aligned}
 E_{Kr} &= \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \\
 \bar{G}_{Kr} &= 0.02614 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}} \\
 X_{r\infty} &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 21.5}{7.5}\right)} \\
 \tau_{Xr} &= \frac{1}{0.00138 \frac{V_m + 14.2}{1 - \exp[-0.123(V_m + 14.2)]} + 0.00061 \frac{V_m + 38.9}{\exp[0.145(V_m + 38.9)] - 1}} \\
 R &= \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_m + 9}{22.4}\right)}
 \end{aligned}$$

B.6.5. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})

$$I_{Ks} = \bar{G}_{Ks} \cdot X_s^2 \cdot R \cdot (V_m - E_{Ks}) \quad (\text{B.11})$$

con:

$$E_{Ks} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o + P_{Na,K} [Na^+]_o}{[K^+]_i + P_{Na,K} [Na^+]_i} \quad (\text{B.12})$$

donde:

$$\begin{aligned}
 P_{Na,K} &= 0.01833 \\
 \bar{G}_{Kr} &= 0.057 \frac{0.19}{1 + \exp\left(\frac{-7.2 + pCa}{0.6}\right)} \\
 pCa &= -\log([K^{2+}]_i) + 3 \\
 X_{r\infty} &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m - 1.5}{16.7}\right)} \\
 \tau_{Xr} &= \frac{1}{7.19 \times 10^{-5} \frac{V_m + 30}{1 - \exp[-0.148(V_m + 30)]} + 1.31 \times 10^{-4} \frac{V_m + 30}{\exp[0.0687(V_m + 30)] - 1}}
 \end{aligned}$$

B.6. Corrientes iónicas

B.6.6. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K1_{\infty} \cdot (V_m - E_{K1}) \quad (\text{B.13})$$

con:

$$E_{K1} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

$$\bar{G}_{K1} = 0.75 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4 \text{ mS}/\mu\text{F}}}$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{1 + \exp(0.2385(V_m - E_{K1} - 59.215))}$$

$$\beta_{K1} = \frac{0.49124 \exp(0.08032(V_m - E_{K1} + 5.476))}{1 + \exp(-0.5143(V_m - E_{K1} + 4.753))} + \frac{\exp(0.06175(V_m - E_{K1} - 594.31))}{1 + \exp(-0.5143(V_m - E_{K1} + 4.753))}$$

B.6.7. Corriente de meseta de potasio (I_{Kp})

$$I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} \cdot K_p \cdot (V_m - E_{Kp}) \quad (\text{B.14})$$

con:

$$E_{Kp} = E_{K1}$$

$$\bar{G}_{Kp} = 0.00552 \text{ mS}/\text{cm}^2$$

$$K_p = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{7.488 - V_m}{5.98}\right)}$$

B.6.8. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{1}{K_{m,Na}^3 + [Na^+]_o^3} \frac{1}{K_{m,Ca} + [Ca^{2+}]_o} \frac{1}{1 + k_{sat} \exp\left((\eta - 1)V_m \frac{F}{RT}\right)} \cdot \left(\exp\left(\eta V_m \frac{F}{RT}\right) [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - \exp\left((\eta - 1)V_m \frac{F}{RT}\right) [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i \right) \quad (\text{B.15})$$

con:

$$\begin{aligned}
 k_{NaCa} &= 2000 \mu A/\mu F \\
 K_{m,Na} &= 87.5 \text{ mmol/L} \\
 K_{m,Ca} &= 1.38 \text{ mmol/L} \\
 k_{sat} &= 0.1 \\
 \eta &= 0.35
 \end{aligned}$$

B.6.9. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \cdot f_{NaK} \frac{1}{1 + \left(\frac{K_{m,Na_i}}{[Na^+]_i}\right)^{1.5}} \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,Ko}} \quad (B.16)$$

con:

$$\begin{aligned}
 \bar{I}_{NaK} &= 2.25 \mu A/\mu F \\
 K_{m,Na_i} &= 10 \text{ mmol/L} \\
 K_{m,Ko} &= 1.5 \text{ mmol/L} \\
 f_{NaK} &= \frac{1}{1 + 0.1245 \exp\left(-0.1 \frac{V_m F}{RT}\right) + 0.0365 \sigma \exp\left(-\frac{V_m F}{RT}\right)} \\
 \sigma &= \frac{1}{7} \left[\exp\left(\frac{[Na^+]_o}{67.3}\right) - 1 \right]
 \end{aligned}$$

B.6.10. Corriente no específica activada por calcio ($I_{ns(Ca)}$)

$$I_{ns,K} = \bar{J}_{ns,K} \frac{1}{1 + \left(\frac{K_{m,ns(Ca)}}{[Ca^{2+}]_i}\right)^3} \quad (B.17)$$

$$I_{ns,Na} = \bar{J}_{ns,Na} \frac{1}{1 + \left(\frac{K_{m,ns(Ca)}}{[Ca^{2+}]_i}\right)^3} \quad (B.18)$$

$$I_{ns(Ca)} = I_{ns,K} + I_{ns,Na} \quad (B.19)$$

B.6. Corrientes iónicas

con:

$$\begin{aligned}P_{ns(Ca)} &= 1.75 \times 10^{-7} \text{ cm/s} \\K_{m,ns(Ca)} &= 1.2 \text{ } \mu\text{mol/L}\end{aligned}$$

donde \bar{j}_{ns} se calcula utilizando P_{ns} y la relación empleada para \bar{j}_s en las corrientes a través de los canales de calcio tipo L con los mismos valores de γ .

B.6.11. Corriente de la bomba de calcio ($I_{p(Ca)}$)

$$I_{p(Ca)} = \bar{j}_{Ca} \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{m,p(Ca)} + [Ca^{2+}]_i} \quad (\text{B.20})$$

con:

$$\begin{aligned}\bar{j}_{Ca} &= 1.15 \text{ } \mu\text{A/cm}^2 \\K_{m,p(Ca)} &= 0.5 \text{ } \mu\text{mol/L}\end{aligned}$$

B.6.12. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)

$$I_{Ca,b} = \bar{G}_{Ca,b}(V_m - E_{Ca,N}) \quad (\text{B.21})$$

con:

$$\begin{aligned}E_{Ca,N} &= \frac{RT}{2F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i} \\ \bar{G}_{Ca,b} &= 0.003016 \text{ mS/cm}^2\end{aligned}$$

B.6.13. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)

$$I_{Na,b} = \bar{G}_{Na,b}(V_m - E_{Na,N}) \quad (\text{B.22})$$

con:

$$\begin{aligned}E_{Na,N} &= E_{Na} \\ \bar{G}_{Ca,b} &= 0.00141 \text{ mS/cm}^2\end{aligned}$$

B.6.14. Almacenes de calcio en el mioplasma ([TRPN] y [CMDN])

Las siguientes relaciones representan la concentración de calcio almacenada por la troponina [TRPN] y por la calmodulina [CMDN] en el mioplasma de la célula.

$$[TRPN] = \overline{[TRPN]} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,TRPN}} \quad (B.23)$$

$$[CMDN] = \overline{[CMDN]} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,CMDN}} \quad (B.24)$$

con:

$$\begin{aligned} \overline{[TRPN]} &= 70 \mu\text{mol/L} \\ \overline{[CMDN]} &= 50 \mu\text{mol/L} \\ K_{m,TRPN} &= 0.5 \mu\text{mol/L} \\ K_{m,CMDN} &= 2.38 \mu\text{mol/L} \end{aligned}$$

B.6.15. Corrientes de calcio en el retículo sarcoplásmico

Liberación de calcio del JSR inducida por calcio

Las siguientes ecuaciones representan el mecanismo de liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico inducido por la concentración de calcio intracelular. El modelo considera que la cantidad de calcio liberado desde el JSR depende de la cantidad de calcio que entra en la célula los 2 primeros ms tras la despolarización ($\Delta [Ca^{2+}]_{i,2}$).

$$I_{rel} = G_{rel} ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i) \quad (\text{mmol/L/ms}) \quad (B.25)$$

Si $\Delta [Ca^{2+}]_{i,2} > \Delta [Ca^{2+}]_{i,th}$ 2 ms después del instante de derivada máxima del potencial de acción,

$$G_{rel} = \overline{G}_{rel} \frac{\Delta [Ca^{2+}]_{i,2} - \Delta [Ca^{2+}]_{i,th}}{K_{m,rel} + \Delta [Ca^{2+}]_{i,2} - \Delta [Ca^{2+}]_{i,th}} \left(1 - \exp \left[-\frac{t}{\tau_{on}} \right] \right) \exp \left[-\frac{t}{\tau_{off}} \right]$$

con:

B.6. Corrientes iónicas

$$\begin{aligned}
 \Delta [Ca^{2+}]_{i,th} &= 18 \mu\text{mol/L} \\
 K_{m,rel} &= 0.8 \mu\text{mol/L} \\
 \tau_{on} &= \tau_{off} = 2 \text{ ms} \\
 \bar{G}_{rel} &= 18 \text{ ms}^{-1} \text{ para simulaciones de fijación de potencial} \\
 \bar{G}_{rel} &= 60 \text{ ms}^{-1} \text{ para simulaciones de PA}
 \end{aligned}$$

Si $\Delta [Ca^{2+}]_{i,2} < \Delta [Ca^{2+}]_{i,th}$ 2 ms después del instante de derivada máxima del potencial de acción, $G_{rel} = 0$.

Almacén de calcio en el JSR

Las siguiente ecuación representa la concentración de calcio almacenada por la calsecuestrina [CSQN] en el JSR.

$$[CSQN] = \overline{[CSQN]} \frac{[Ca^{2+}]_{JSR}}{[Ca^{2+}]_{JSR} + K_{m,CSQN}} \quad (\text{B.26})$$

con:

$$\begin{aligned}
 \overline{[CSQN]} &= 10 \text{ mmol/L} \\
 K_{m,CSQN} &= 0.8 \text{ mmol/L}
 \end{aligned}$$

Liberación de calcio del JSR bajo condiciones de sobrecarga de calcio

El modelo considera un mecanismo adicional de liberación de calcio desde el JSR. Cuando la concentración de calcio almacenada por la calsecuestrina supera un valor umbral (8.25 mmol/L) se produce la liberación de calcio.

$$I_{rel} = G_{rel} \left([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i \right) \text{ (mmol/L)/ms} \quad (\text{B.27})$$

Si $[CQSN] \geq [CQSN]_{th}$,

$$G_{rel} = \bar{G}_{rel} \left(1 - \exp \left[-\frac{t}{\tau_{on}} \right] \right) \exp \left[-\frac{t}{\tau_{off}} \right]$$

con:

$$\begin{aligned}
 \bar{G}_{rel} &= 4 \text{ ms}^{-1} \\
 [CQSN]_{th} &= 8.25 \text{ mmol/L} \\
 \tau_{on} &= \tau_{off} = 2 \text{ ms}
 \end{aligned}$$

Si $[CQSN] < [CQSN]_{th}$, $G_{rel} = 0$.

Corrientes de calcio en el NSR

Corrientes de fuga (I_{leak}) y de entrada al retículo (I_{up}):

$$I_{up} = \bar{I}_{up} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,up}} \text{ (mmol/L)/ms} \quad (\text{B.28})$$

$$I_{leak} = K_{leak} [Ca^{2+}]_{NSR} \text{ (mmol/L)/ms} \quad (\text{B.29})$$

con:

$$K_{m,up} = 0.92 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

$$\bar{I}_{up} = 0.005 \text{ (mmol/L)/ms}$$

$$K_{leak} = \frac{\bar{I}_{up}}{[Ca^{2+}]_{NSR}} \text{ ms}^{-1}$$

$$\overline{[Ca^{2+}]_{NSR}} = 15 \text{ mmol/L}$$

Flujo de calcio del NSR al JSR

$$I_{tr} = \frac{[Ca^{2+}]_{NSR} - [Ca^{2+}]_{JSR}}{\tau_{tr}} \text{ (mmol/L)/ms} \quad (\text{B.30})$$

con $\tau_{tr} = 180 \text{ ms}$.

B.6.16. Cálculo analítico del almacenamiento de calcio

En el artículo de 1995 [Zeng et al., 1995], los autores proponen las siguientes expresiones analíticas para calcular el almacenamiento de calcio tanto en el JSR como en el mioplasma.

Concentración de calcio en el JSR

$$[Ca^{2+}]_{JSR,new} = \frac{\sqrt{b1^2 + 4c1} - b1}{2} \quad (\text{B.31})$$

con:

$$b1 = \overline{[CSQN]} - [CSQN]_{old} - \Delta [Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_{JSR,old} + K_{m,CSQN}$$

$$c1 = K_{m,CSQN} \left([CSQN]_{old} + \Delta [Ca^{2+}]_{JSR} + [Ca^{2+}]_{JSR,old} \right)$$

B.6. Corrientes iónicas

Concentración de calcio en el mioplasma

$$[Ca^{2+}]_{i,new} = \frac{2}{3} \sqrt{b^2 - 3c} \cos \left(\frac{\arccos \left(\frac{9bc - 2b^3 - 27d}{2(b^2 - 3c)^{3/2}} \right)}{3} \right) - \frac{b}{3} \quad (\text{B.32})$$

con:

$$\begin{aligned} b &= \overline{[CMDN]} + \overline{[TRPN]} - [Ca^{2+}]_{total} + K_{m,TRPN} + K_{m,CMDN} \\ c &= (K_{m,CMDN} K_{m,TRPN}) - ([Ca^{2+}]_{total} [K_{m,TRPN} + K_{m,CMDN}]) + \\ &\quad \left(\overline{[TRPN]} K_{m,CMDN} \right) + \left(\overline{[CMDN]} K_{m,TRPN} \right) \\ d &= -(K_{m,TRPN} K_{m,CMDN}) [Ca^{2+}]_{total} \\ [Ca^{2+}]_{total} &= [TRPN]_{old} + [CMDN]_{old} + \Delta [Ca^{2+}]_i + [Ca^{2+}]_{i,old} \end{aligned}$$

Modelo matemático de propagación del potencial de acción

C.1. Modelo de la membrana celular

El comportamiento eléctrico de la membrana celular se puede modelar mediante el circuito eléctrico equivalente que se muestra en la figura C.1, donde V_m representa al potencial de membrana (mV), C_m la capacidad de la membrana por unidad de superficie ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$), j_{ion} es la suma algebraica de todas las densidades de corrientes iónicas que cruzan la membrana por unidad de superficie (μA) e j_{exc} es una posible corriente de excitación (μA) aplicada desde el medio extracelular.

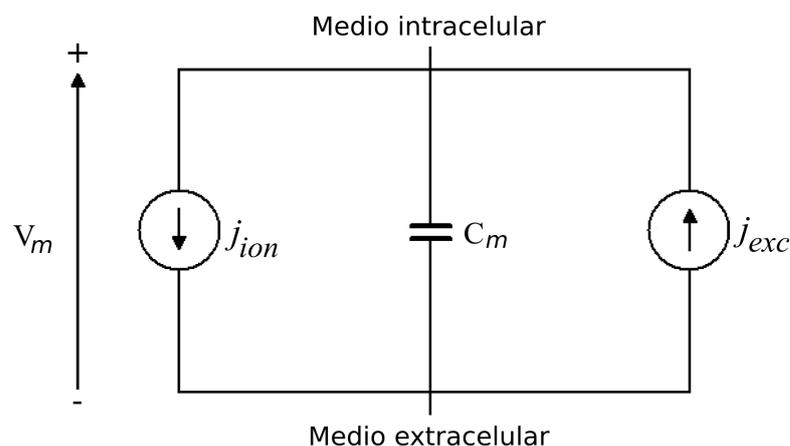


Figura C.1 Circuito eléctrico equivalente de la membrana celular.

La ecuación diferencial del circuito eléctrico equivalente de la membrana celular que describe la evolución temporal del potencial de membrana es:

$$j_{exc} = j_{ion} + C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (\text{C.1})$$

Los modelos del tipo Hodgkin y Huxley se basan generalmente en el circuito equivalente de la figura C.1. La formulación de Hodgkin y Huxley para las corrientes iónicas agrupadas en el término j_{ion} se basa en un modelo del comportamiento de los canales iónicos incrustados en la membrana celular. Las hipótesis del modelo son las siguientes:

- En la membrana celular existen N poros permeables a los iones i .
- Cada poro puede estar abierto o cerrado, no existen aperturas parciales.
- La fracción de poros abiertos (f) en un instante determinado es una variable aleatoria.

En la ecuación C.1 la corriente I_{ion} es sustituida en el presente trabajo, por su equivalente basado en los modelos matemáticos del AP de Luo-Rudy fase II para ventrículo y de Di-Francesco-Noble para las células de las fibras de Purkinje.

C.2. Ecuación de propagación del AP

El modelo de membrana para un tipo determinado de célula se puede ampliar para modelizar la propagación del potencial de acción a lo largo de una cadena de células, lo que equivale a una distribución unidimensional (1D). El modelo consiste de segmentos de membrana interconectados, lo que permite utilizar la teoría del cable. La ecuación del cable predice la distribución de potencial a lo largo de una fibra continua, pasiva y unidimensional de longitud infinita. Además, se considera que la fibra se encuentra en un medio extracelular ilimitado y se puede despreciar la resistividad extracelular. Cuando se desprecia la resistividad extracelular, el medio extracelular es isopotencial y para simplificar el análisis se considera que ese potencial es cero, resultando que el potencial de membrana es igual al potencial intracelular (formulación monodominio). La propagación unidimensional de potenciales se puede definir por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot \mathbf{D} \nabla V_m - \frac{1}{C_m} I_{ion} \quad (\text{C.2})$$

donde

- V_m es el potencial de membrana en mV,
- \mathbf{D} es el tensor de difusión que representa la resistividad anisotrópica de la fibra,
- e I_{ion} es la corriente iónica transmembrana descrita por el modelo celular del potencial de acción utilizado.

C.3. Modelo de propagación unidimensional del AP

La ecuación anterior, asociada a la propagación de potenciales es una ecuación diferencial en derivadas parciales. Para la solución de esta ecuación se tiene que recurrir a un método numérico, ya que no se puede utilizar un método analítico. En el siguiente apartado se utilizará el método de diferencias finitas para obtener una aproximación a la solución a la ecuación de la propagación unidimensional.

C.3. Modelo de propagación unidimensional del AP

El método de diferencias finitas fue uno de los primeros métodos numéricos para resolver ecuaciones diferenciales parciales (EDPs). El método reemplaza a los operadores diferenciales por diferencias finitas y la ecuación diferencial parcial se convierte en un sistema finito de ecuaciones. Para la obtención de la ecuación en diferencias finitas de la ecuación diferencial parcial correspondiente, las variables independientes continuas de la EDP se discretizan de la siguiente manera:

$$\begin{array}{l} \text{Espacio } (x) \quad x_i = i\Delta x \quad , \quad 0 \leq i \leq n \\ \text{Tiempo } (t) \quad t_\tau = \tau\Delta t \quad , \quad \tau \geq 0 \end{array} \quad (\text{C.3})$$

En la ecuación anterior los pasos de discretización espacial y temporal son Δt y Δx . Con el método de diferencias finitas sólo se obtendrá una solución aproximada de la EDP en los puntos de discretización de las variables espacio y tiempo. Por ejemplo, $V_{m_i}^\tau$ es una aproximación del potencial de membrana en los puntos x_i para los instantes de tiempo t_τ . Las derivadas de la ecuación diferencial se aproximan por cocientes de diferencias, transformándose la ecuación diferencial en un sistema de ecuaciones algebraicas.

La derivada parcial del potencial de membrana respecto al tiempo puede sustituirse por el siguiente cociente:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} \cong \frac{V_m^{\tau+1} - V_m^\tau}{\Delta t} \quad (\text{C.4})$$

Cuando se considera que la resistividad intracelular está compuesta por la suma de la resistividad del mioplasma (citoplasma) y de la resistividad de los *gap junctions* (R_d), la ecuación en diferencias finitas que toma en cuenta la variación espacial del potencial de membrana se puede escribir de la forma siguiente:

$$\frac{V_{m_{i-1}}^\tau - V_{m_i}^\tau}{\frac{R_{I_{i-1}}}{2} + \frac{R_{I_i}}{2} + R_{d_{i-1}}} = \frac{V_{m_i}^\tau - V_{m_{i+1}}^\tau}{\frac{R_{I_i}}{2} + \frac{R_{I_{i+1}}}{2} + R_{d_i}} + I_{r_i} \quad (\text{C.5})$$

$$R_{i-1,i} = \frac{R_{I_{i-1}}}{2} + \frac{R_{I_i}}{2} + R_{d_{i-1}} \quad (\text{C.6})$$

$$R_{i,i+1} = \frac{R_{I_i}}{2} + \frac{R_{I_{i+1}}}{2} + R_{d_i} \quad (\text{C.7})$$

El circuito equivalente de ecuación en diferencias finitas C.5 se muestra en la figura C.2.

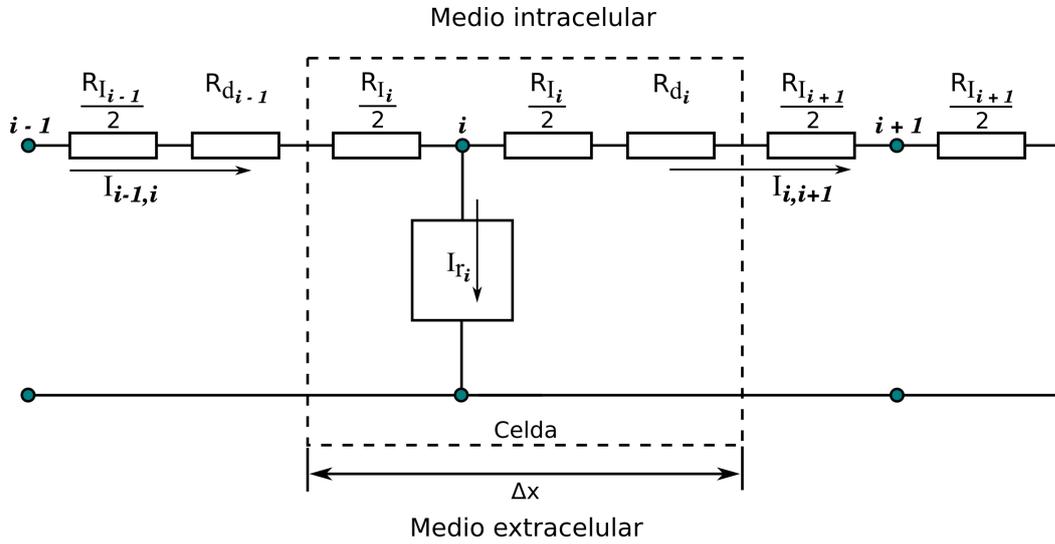


Figura C.2 Circuito equivalente de la propagación unidimensional del potencial de acción de la ecuación en diferencias finitas C.5.

Para la obtención de la ecuación en diferencias finitas se ha utilizado un *método explícito*. Sin embargo, este método no suele utilizarse debido a que para conseguir convergencia numérica y que el método sea estable, se tendría que utilizar una discretización temporal extremadamente pequeña. Cuando se desea utilizar pasos de discretización temporal más grandes, lo que implica un menor tiempo de cálculo, se emplean *métodos implícitos*. Aunque ambos métodos implícitos son estables y más rápidos que el método explícito, el método de Crank-Nicholson es más preciso que el método implícito puro. En la presente Tesis Doctoral se ha utilizado el método de Crank-Nicholson para la solución de la ecuación en el modelo de propagación unidimensional.

La ecuación en diferencias finitas, que emplea la aproximación del método implícito de Crank-Nicholson para solución aproximada de la ecuación diferencial de la propagación unidimensional es la siguiente:

C.4. Modelo de propagación bidimensional del AP

$$\frac{1}{2} \left(\frac{V_{m_{i-1}}^{\tau} - V_{m_i}^{\tau}}{R_{i-1,i}} + \frac{V_{m_{i-1}}^{\tau+1} - V_{m_i}^{\tau+1}}{R_{i-1,i}} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{V_{m_i}^{\tau} - V_{m_{i+1}}^{\tau}}{R_{i,i+1}} + \frac{V_{m_i}^{\tau+1} - V_{m_{i+1}}^{\tau+1}}{R_{i,i+1}} \right) + C_m \frac{V_{m_i}^{\tau+1} - V_{m_i}^{\tau}}{\Delta t} + I_{ion_i}^{\tau+\frac{1}{2}} \quad (C.8)$$

En la ecuación C.8, para cada instante de tiempo ($t^{\tau+1}$) es necesario resolver un sistema de ecuaciones. Además, para cada ecuación de este sistema, es decir para cada valor de i , existen tres incógnitas:

1. El potencial de membrana del nodo x_i ($V_{m_i}^{\tau+1}$),
2. El potencial de membrana inmediatamente anterior x_{i-1} ($V_{m_{i-1}}^{\tau+1}$) y
3. El potencial de membrana del nodo inmediatamente posterior x_{i+1} ($V_{m_{i+1}}^{\tau+1}$).

La matriz de coeficientes del sistema de ecuaciones resultante tiene una estructura simétrica y tridiagonal. Otra característica de la matriz, es que sus coeficientes tienen un valor constante, por lo que cada sistema sucesivo de ecuaciones sólo difiere de los otros en el término independiente.

C.4. Modelo de propagación bidimensional del AP

La ecuación que describe la propagación del potencial de acción en un tejido bidimensional debe considerar la propagación longitudinal y transversal. Se considera que las células cardiacas están en un medio extracelular ilimitado y se desprecia la resistividad extracelular (R_o). Las fibras cardiacas tienen una compleja estructura espacial. La velocidad de conducción paralela a la orientación de las fibras (propagación longitudinal) es mayor que la velocidad de conducción perpendicular a la orientación de las mismas (propagación transversal).

El modelo de propagación bidimensional utilizado se ha simplificado de la compleja estructura del tejido cardiaco discretizándolo mediante nodos de $100 \times 100 \mu\text{m}$ ($dx \times dy$). Las resistividades longitudinal ($R_l = R_{ix}$) y transversal $R_t = R_{iy}$) se fijaron para obtener velocidades de conducción reportados en estudios experimentales [Leon et al., 1994], de 0.45 y 0.11 m/s, respectivamente. En la figura C.3 se muestra de manera esquemática el modelo de propagación bidimensional utilizado para el modelo de 2×664 nodos para las fibras de Purkinje y de 250×275 nodos para tejido ventricular.

En el sistema de simulación CAMAEC se utilizó el método de Euler implícito para resolver de manera aproximada la ecuación diferencial de la propagación bidimensional. Este método es el que ofrecía un mayor número de ventajas:

Apéndice C. Modelo matemático de propagación del AP

1. Combina la estabilidad ofrecida por un método implícito con el bajo coste computacional de un método explícito,
2. Permite el empleo de pasos de simulación más grandes que los permitidos por el método Euler explícito.

El método de Euler implícito se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_{n+1}, y_{n+1}) \quad (C.9)$$

Se observa que el valor de y_{n+1} se define de manera implícita en términos de una función de y_{n+1} . En términos generales, la aplicación de un método implícito lleva asociado la resolución de un posterior sistema de ecuaciones, aumentando más el coste de cada paso de integración. Sin embargo, la buena estabilidad de un método implícito puede llegar a compensar el sobrecoste, ya que permite el empleo de pasos de tiempo mayores. En las simulaciones llevadas a cabo con el sistema CAMAEC, los modelos bidimensionales desarrollados Purkinje-ventrículo consistieron de 40 000 y 90 000 nodos. Estos modelos son mostrados en las figuras 3.15 y 3.16 del Capítulo de Métodos.

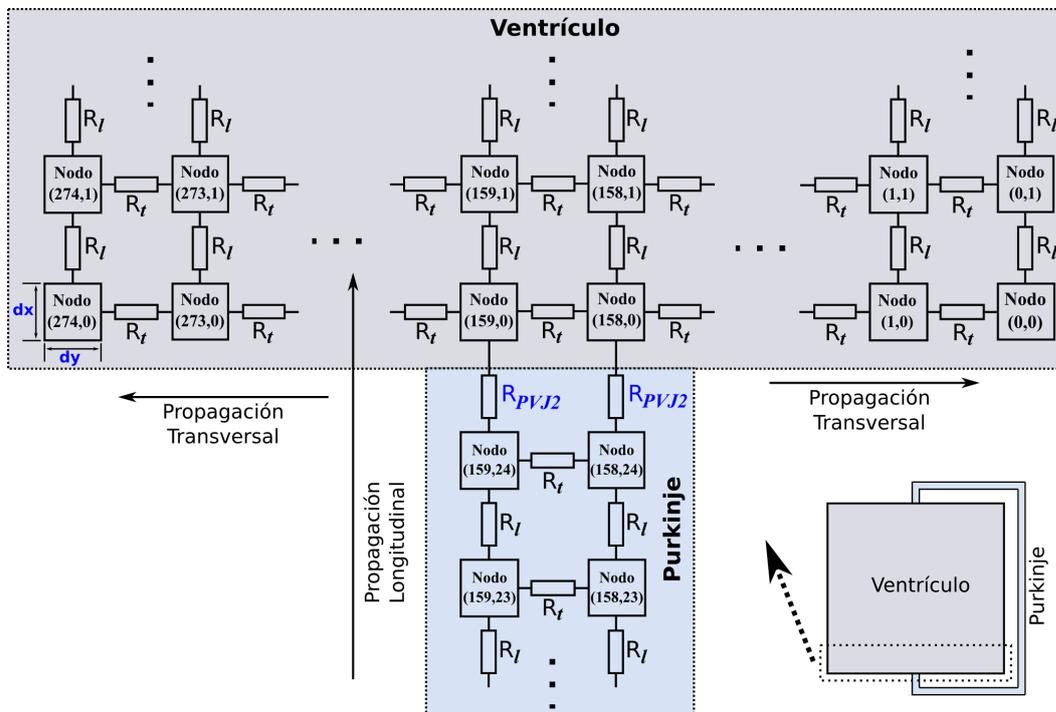


Figura C.3 Diagrama esquemático de la propagación bidimensional del potencial de acción.

Bibliografía

- Aiba, T., Shimizu, W., Inagaki, M., Noda, T., Miyoshi, S., Ding, W. G., Zankov, D. P., Toyoda, F., Matsuura, H., Horie, M. y Sunagawa, K. (2005). Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil., *J Am Coll Cardiol* **45**(2): 300–7.
- Alegría Ezquerro, E. y Maceira González, A. (1998). La terapia con glucosa-insulina-potasio reduce las complicaciones en la fase aguda del infarto de miocardio. Argumentos a favor., *Rev Esp Cardiol* **51**(9): 720–726.
- An, J., Varadarajan, S. G., Camara, A., Chen, Q., Novalija, E., Gross, G. J. y Stowe, D. F. (2001). Blocking Na(+)/H(+) exchange reduces [Na(+)](i) and [Ca(2+)](i) load after ischemia and improves function in intact hearts., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **281**(6): H2398–409.
- Antzelevitch, C. (2000). Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the sodium channel., *Circ Res* **87**(11): 964–5.
- Antzelevitch, C. (2001). Basic mechanisms of reentrant arrhythmias., *Curr Opin Cardiol* **16**(1): 1–7.
- Antzelevitch, C. y Fish, J. (2001). Electrical heterogeneity within the ventricular wall., *Basic Res Cardiol* **96**(6): 517–27.
- Antzelevitch, C., Jalife, J. y Moe, G. K. (1980). Characteristics of reflection as a mechanism of reentrant arrhythmias and its relationship to parasystole., *Circulation* **61**(1): 182–91.
- Antzelevitch, C. y Moe, G. K. (1981). Electrotonically mediated delayed conduction and reentry in relation to “slow responses” in mammalian ventricular conducting tissue., *Circ Res* **49**(5): 1129–39.
- Anyukhovskiy, E. P., Rybin, V. O., Nikashin, A. V., Budanova, O. P. y Rosen, M. R. (1992). Positive chronotropic responses induced by alpha 1-adrenergic stimulation of normal and ischemic Purkinje fibers have different receptor-effector coupling mechanisms., *Circ Res* **71**(3): 526–34.

Bibliografía

- Arnar, D. O. y Martins, J. B. (2002). Purkinje involvement in arrhythmias after coronary artery reperfusion., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **282**(4): H1189–96.
- Askenasy, N. y Navon, G. (1997). Intermittent ischemia: energy metabolism, cellular volume regulation, adenosine and insights into preconditioning., *J Mol Cell Cardiol* **29**(6): 1715–30.
- Aslanidi, O. y Mornev, O. (1999). Soliton-Like Regimes and Excitation Pulse Reflection (Echo) in Homogeneous Cardiac Purkinje Fibers: Results of Numerical Simulations, *Journal of Biological Physics* **25**: 149–164.
- Aslanidi, O. V., Stewart, P., Boyett, M. R. y Zhang, H. (2009). Optimal velocity and safety of discontinuous conduction through the heterogeneous Purkinje-ventricular junction., *Biophys J* **97**(1): 20–39.
- Auerbach, D. S., Grzda, K. R., Furspan, P. B., Sato, P. Y., Mironov, S. y Jalife, J. (2011). Structural heterogeneity promotes triggered activity, reflection and arrhythmogenesis in cardiomyocyte monolayers., *J Physiol* **589**(Pt 9): 2363–81.
- Azene, E. M., Trayanova, N. A. y Warman, E. (2001). Wave front-obstacle interactions in cardiac tissue: a computational study., *Ann Biomed Eng* **29**(1): 35–46.
- Balschi, J. A. (1999). ²³Na NMR demonstrates prolonged increase of intracellular sodium following transient regional ischemia in the in situ pig heart., *Basic Res Cardiol* **94**(1): 60–9.
- Beaumont, J., Davidenko, N., Davidenko, J. M. y Jalife, J. (1998). Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core., *Biophys J* **75**(1): 1–14.
- Beeler, G. W. y Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres., *J Physiol* **268**(1): 177–210.
- Berne, R. M. y Levy, M. (1999). *Fisiología.*, Harcourt Brace.
- Bernus, O., Zemlin, C. W., Zaritsky, R. M., Mironov, S. F. y Pertsov, A. M. (2005). Alternating conduction in the ischaemic border zone as precursor of reentrant arrhythmias: a simulation study., *Europace* **7 Suppl 2**: 93–104.
- Bethell, H. W., Vandenberg, J. I., Smith, G. A. y Grace, A. A. (1998). Changes in ventricular repolarization during acidosis and low-flow ischemia., *Am J Physiol* **275**(2 Pt 2): H551–61.
- Bharati, S. y Lev, M. (1995). *Anatomy of the normal conduction system, disease-related changes, and their relationship to arrhythmogenesis.*, Williams & Wilkins.

Bibliografía

- Biktashev, V. N. y Holden, A. V. (1996). Re-entrant activity and its control in a model of mammalian ventricular tissue., *Proc Biol Sci* **263**(1375): 1373–82.
- Bisteni, A., Marin, J. A. y Gonzalez, C. (1984). Intraventricular conduction block induced by ischemia., *Arch Inst Cardiol Mex* **54**(4): 309–20.
- Bisteni Adem, A. (2004). El infarto del miocardio y los trastornos de conducción ventricular, *Archivos de Cardiología de México* **74**(Enero-Marzo): S32–S37.
- Boukens, B. J., Christoffels, V. M., Coronel, R. y Moorman, A. F. (2009). Developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular arrhythmias., *Circ Res* **104**(1): 19–31.
- Boyle, P. M. y Vigmond, E. J. (2010). An intuitive safety factor for cardiac propagation., *Biophys J* **98**(12): L57–9.
- Buchanan, J. J. W., Saito, T. y Gettes, L. S. (1985). The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency, and potassium-induced resting membrane potential changes on conduction velocity and dV/dtmax in guinea pig myocardium., *Circ Res* **56**(5): 696–703.
- Cabo, C. y Barr, R. C. (1992a). Propagation model using the DiFrancesco-Noble equations. Comparison to reported experimental results., *Med Biol Eng Comput* **30**(3): 292–302.
- Cabo, C. y Barr, R. C. (1992b). Reflection after delayed excitation in a computer model of a single fiber., *Circ Res* **71**(2): 260–70.
- Carmeliet, E. (1999). Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias., *Physiol Rev* **79**(3): 917–1017.
- Cascio, W. E., Yang, H., Johnson, T. A., Muller-Borer, B. J. y Lemasters, J. J. (2001). Electrical properties and conduction in reperfused papillary muscle., *Circ Res* **89**(9): 807–14.
- Cascio, W. E., Yang, H., Muller-Borer, B. J. y Johnson, T. A. (2005). Ischemia-induced arrhythmia: the role of connexins, gap junctions, and attendant changes in impulse propagation., *J Electrocardiol* **38**(4 Suppl): 55–9.
- Cates, A. W., Smith, W. M., Ideker, R. E. y Pollard, A. E. (2001). Purkinje and ventricular contributions to endocardial activation sequence in perfused rabbit right ventricle., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **281**(2): H490–505.
- Chorro, F. J. y López Merino, V. (2005). *Electrocardiografía en la práctica clínica.*, 2a edn, Publicaciones Universidad de Valencia.

Bibliografía

- Chorro Gascó, F. J. (2005). Modelos matemáticos y simulaciones en el estudio de las arritmias cardíacas, *Rev Esp Cardiol* **58**(1): 6–9.
- Cinca, J., Warren, M., Carreno, A., Tresanchez, M., Armadans, L., Gomez, P. y Soler-Soler, J. (1997). Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias., *Circulation* **96**(9): 3079–86.
- Coetzee, W. A. (1988). Channel-mediated calcium current in the heart., *Cardiovasc Drugs Ther* **1**(5): 447–59.
- Cole, W. C. (1993). ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac ischemia: an endogenous mechanism for protection of the heart., *Cardiovasc Drugs Ther* **7 Suppl 3**: 527–37.
- Cordeiro, J. M., Howlett, S. E. y Ferrier, G. R. (1994). Simulated ischaemia and reperfusion in isolated guinea pig ventricular myocytes., *Cardiovasc Res* **28**(12): 1794–802.
- Coronel, R., Fiolet, J. W., Wilms-Schopman, F. J., Schaapherder, A. F., Johnson, T. A., Gettes, L. S. y Janse, M. J. (1988). Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart., *Circulation* **77**(5): 1125–38.
- Coronel, R., Wilms-Schopman, F. J. y de Groot, J. R. (2002). Origin of ischemia-induced phase 1b ventricular arrhythmias in pig hearts., *J Am Coll Cardiol* **39**(1): 166–76.
- Coronel, R., Wilms-Schopman, F. J., Fiolet, J. W., Opthof, T. y Janse, M. J. (1995). The relation between extracellular potassium concentration and pH in the border zone during regional ischemia in isolated porcine hearts., *J Mol Cell Cardiol* **27**(9): 2069–73.
- Cranefield, P. F. y Hoffman, B. F. (1971). Conduction of the cardiac impulse. II. Summation and inhibition., *Circ Res* **28**(2): 220–33.
- de Groot, J. R. (2001). *Genesis of life-threatening ventricular arrhythmias during the delayed phase of acute myocardial ischemia. Role of cellular electrical coupling and myocardial heterogeneities.*, PhD thesis, University of Amsterdam.
- de Groot, J. R. y Coronel, R. (2004). Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis., *Cardiovasc Res* **62**(2): 323–34.
- de Groot, J. R., Schumacher, C. A., Verkerk, A. O., Baartscheer, A., Fiolet, J. W. y Coronel, R. (2003). Intrinsic heterogeneity in repolarization is increased

Bibliografía

- in isolated failing rabbit cardiomyocytes during simulated ischemia., *Cardiovasc Res* **59**(3): 705–14.
- de Groot, J. R., Wilms-Schopman, F. J., Opthof, T., Remme, C. A. y Coronel, R. (2001). Late ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated blood perfused pig heart. Role of electrical cellular coupling., *Cardiovasc Res* **50**(2): 362–72.
- Decker, K. F., Heijman, J., Silva, J. R., Hund, T. J. y Rudy, Y. (2009). Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **296**(4): H1017–26.
- Delgado, C., Steinhaus, B., Delmar, M., Chialvo, D. y Jalife, J. (1990). Directional differences in excitability and margin of safety for propagation in sheep ventricular epicardial muscle., *Circ Res* **67**(1): 97–110.
- DiFrancesco, D. y Noble, D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **307**(1133): 353–98.
- Doering, A. E. y Lederer, W. J. (1993). The mechanism by which cytoplasmic protons inhibit the sodium-calcium exchanger in guinea-pig heart cells., *J Physiol* **466**: 481–99.
- Earm, Y. E. y Noble, D. (1990). A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release., *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **240**(1297): 83–96.
- Egger, M. y Niggli, E. (2000). Paradoxical block of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger by extracellular protons in guinea-pig ventricular myocytes., *J Physiol* **523 Pt 2**: 353–66.
- Eigel, B. N. y Hadley, R. W. (2001). Antisense inhibition of Na⁺/Ca²⁺ exchange during anoxia/reoxygenation in ventricular myocytes., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **281**(5): H2184–90.
- El Banani, H., Bernard, M., Baetz, D., Cabanes, E., Cozzone, P., Lucien, A. y Feuvray, D. (2000). Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia., *Cardiovasc Res* **47**(4): 688–96.
- El-Sherif, N. (1988). Reentry revisited., *Pacing Clin Electrophysiol* **11**(9): 1358–68.
- Euler, D. E., Spear, J. F. y Moore, E. N. (1983). Effect of coronary occlusion on arrhythmias and conduction in the ovine heart., *Am J Physiol* **245**(1): H82–9.

Bibliografía

- Evans, J. J., Gilmour, J. R. F. y Zipes, D. P. (1984). The effects of lidocaine and quinidine on impulse propagation across the canine Purkinje-muscle junction during combined hyperkalemia, hypoxia, and acidosis., *Circ Res* **55**(2): 185–96.
- Faber, G. M. y Rudy, Y. (2000). Action potential and contractility changes in [Na(+)](i) overloaded cardiac myocytes: a simulation study., *Biophys J* **78**(5): 2392–404.
- Fagan, T. y Sunthareswaran, R. (2004). *Lo esencial en sistema cardiovascular*, Elsevier España.
- Ferrero Corral, J. M., Ferrero Loma-Osorio, J. M., Saiz Rodriguez, F. J. y Arnau Vives, A. (1994). *Bioelectrónica. Señales Bioelectrónicas*, Universidad Politécnica de Valencia. SPUPV-94-747.
- Ferrero, J. J. M., Saiz, J., Ferrero, J. M. y Thakor, N. V. (1996). Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current., *Circ Res* **79**(2): 208–21.
- Fozzard, H. A., Haber, E., Jennings, R. B. y et al. (1992). *The Heart and Cardiovascular System.*, 2nd edn, Raven Press, New York, pp. 1992–2022.
- Gilmour, J. R. F., Davis, J. R. y Zipes, D. P. (1987). Overdrive suppression of conduction at the canine Purkinje-muscle junction., *Circulation* **76**(6): 1388–96.
- Gilmour, J. R. F., Evans, J. J. y Zipes, D. P. (1984). Purkinje-muscle coupling and endocardial response to hyperkalemia, hypoxia, and acidosis., *Am J Physiol* **247**(2 Pt 2): H303–11.
- Gilmour, J. R. F. y Watanabe, M. (1994). Dynamics of circus movement re-entry across canine Purkinje fibre-muscle junctions., *J Physiol* **476**(3): 473–85.
- Gima, K. y Rudy, Y. (2002). Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study., *Circ Res* **90**(8): 889–96.
- Grandi, E., Pasqualini, F. S. y Bers, D. M. (2010). A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient., *J Mol Cell Cardiol* **48**(1): 112–21.
- Guan, S., Lu, Q. y Huang, K. (1997). A discussion about the DiFrancesco-Noble model., *J Theor Biol* **189**(1): 27–32.
- Han, W., Zhang, L., Schram, G. y Nattel, S. (2002). Properties of potassium currents in Purkinje cells of failing human hearts., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**(6): H2495–503.

Bibliografía

- Hasegawa, J., Hirai, S., Noguchi, N., Hisatome, I., Kotake, H. y Mashiba, H. (1990). Use-dependent effects of pirlmenol on Vmax and conduction in guinea-pig ventricular myocardium., *Br J Pharmacol* **99**(4): 815–9.
- Henriquez, A. P., Vogel, R., Muller-Borer, B. J., Henriquez, C. S., Weingart, R. y Cascio, W. E. (2001). Influence of dynamic gap junction resistance on impulse propagation in ventricular myocardium: a computer simulation study., *Biophys J* **81**(4): 2112–21.
- Hill, J. L. y Gettes, L. S. (1980). Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K⁺ activity in swine., *Circulation* **61**(4): 768–78.
- Huelsing, D. J., Spitzer, K. W., Cordeiro, J. M. y Pollard, A. E. (1998). Conduction between isolated rabbit Purkinje and ventricular myocytes coupled by a variable resistance., *Am J Physiol* **274**(4 Pt 2): H1163–73.
- Huelsing, D. J., Spitzer, K. W. y Pollard, A. E. (2000). Electrotonic suppression of early afterdepolarizations in isolated rabbit Purkinje myocytes., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**(1): H250–9.
- Huelsing, D. J., Spitzer, K. W. y Pollard, A. E. (2003). Spontaneous activity induced in rabbit Purkinje myocytes during coupling to a depolarized model cell., *Cardiovasc Res* **59**(3): 620–7.
- Huffaker, R., Lamp, S. T., Weiss, J. N. y Kogan, B. (2004). Intracellular calcium cycling, early afterdepolarizations, and reentry in simulated long QT syndrome., *Heart Rhythm* **1**(4): 441–8.
- Hulme, J. T. y Orchard, C. H. (1998). Effect of acidosis on Ca²⁺ uptake and release by sarcoplasmic reticulum of intact rat ventricular myocytes., *Am J Physiol* **275**(3 Pt 2): H977–87.
- Hund, T. J. y Rudy, Y. (2004). Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model., *Circulation* **110**(20): 3168–74.
- Huszar, R. J. (2002). *Arritmias. Principios, interpretación y tratamiento*, Ediciones Harcourt.
- Ikenouchi, H., Zhao, L., McMillan, M., Hammond, E. M. y Barry, W. H. (1993). ATP depletion causes a reversible decrease in Na⁺ pump density in cultured ventricular myocytes., *Am J Physiol* **264**(4 Pt 2): H1208–14.
- Imahashi, K., Schneider, M. D., Steenbergen, C. y Murphy, E. (2004). Transgenic expression of Bcl-2 modulates energy metabolism, prevents cytosolic acidification during ischemia, and reduces ischemia/reperfusion injury., *Circ Res* **95**(7): 734–41.

Bibliografía

- Iyer, V., Mazhari, R. y Winslow, R. L. (2004). A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte., *Biophys J* **87**(3): 1507–25.
- Jafri, M. S., Rice, J. J. y Winslow, R. L. (1998). Cardiac Ca²⁺ dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load., *Biophys J* **74**(3): 1149–68.
- Jalife, J., Delmar, M., Anumonwo, J., Berenfeld, O. y Kalifa, J. (2009). *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*, 2nd edn, Wiley-Blackwell.
- Jalife, J. y Moe, G. K. (1976). Effect of electrotonic potentials on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole., *Circ Res* **39**(6): 801–8.
- Jalife, J. y Moe, G. K. (1981). Excitation, conduction, and reflection of impulses in isolated bovine and serum cardiac purkinje fibers., *Circ Res* **49**(1): 233–47.
- Janse, M. J. y d'Almoncourt, C. N. (1987). Reflections on reentry and focal activity., *Am J Cardiol* **60**(11): 21F–26F.
- Janse, M. J. y Wit, A. L. (1989). Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction., *Physiol Rev* **69**(4): 1049–169.
- Jenkins, M., Wade, R. S., Cheng, Y., Rollins, A. M. y Efimov, I. R. (2005). Optical coherence tomography imaging of the purkinje network., *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**(5): 559–60.
- Jie, X., Rodriguez, B., de Groot, J. R., Coronel, R. y Trayanova, N. (2008). Reentry in survived subepicardium coupled to depolarized and inexcitable midmyocardium: insights into arrhythmogenesis in ischemia phase 1B., *Heart Rhythm* **5**(7): 1036–44.
- Jie, X., Rodriguez, B. y Trayanova, N. (2006). Role of cellular uncoupling in arrhythmogenesis in ischemia phase 1B., *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **1**: 2272–5.
- Jie, X. y Trayanova, N. A. (2010). Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1B., *Heart Rhythm* **7**(3): 379–86.
- Jordan, P. y Christini, D. (2006). *Cardiac arrhythmia.*, Encyclopedia of biomedical engineering.
- Joyner, R. W., Overholt, E. D., Ramza, B. y Veenstra, R. D. (1984). Propagation through electrically coupled cells: two inhomogeneously coupled cardiac tissue layers., *Am J Physiol* **247**(4 Pt 2): H596–609.

Bibliografía

- Joyner, R. W., Westerfield, M., Moore, J. W. y Stockbridge, N. (1978). A numerical method to model excitable cells., *Biophys J* **22**(2): 155–70.
- Kaibara, M. y Kameyama, M. (1988). Inhibition of the calcium channel by intracellular protons in single ventricular myocytes of the guinea-pig., *J Physiol* **403**: 621–40.
- Kaplinsky, E., Ogawa, S., Balke, C. W. y Dreifus, L. S. (1979). Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model., *Circulation* **60**(2): 397–403.
- Kieval, R. S., Spear, J. F. y Moore, E. N. (1992). Gap junctional conductance in ventricular myocyte pairs isolated from postischemic rabbit myocardium., *Circ Res* **71**(1): 127–36.
- Kimura, S., Bassett, A. L., Cameron, J. S., Huikuri, H., Kozlovskis, P. L. y Myerburg, R. J. (1988). Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction., *Circulation* **78**(2): 401–6.
- Kleber, A. G. y Rudy, Y. (2004). Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias., *Physiol Rev* **84**(2): 431–88.
- Lankipalli, R. S., Zhu, T., Guo, D. y Yan, G. X. (2005). Mechanisms underlying arrhythmogenesis in long QT syndrome., *J Electrocardiol* **38**(4 Suppl): 69–73.
- Lauer, M. R. y Sung, R. J. (1995). *Physiology of the conduction system.*, Williams & Wilkins.
- Leon, L. J., Roberge, F. A. y Vinet, A. (1994). Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: effects of the wavelength on the reentry characteristics., *Ann Biomed Eng* **22**(6): 592–609.
- Leon, L. y Roberge, F. (1991). Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study., *Circ Res* **69**(2): 378–95.
- Lerner, D. L., Beardslee, M. A. y Saffitz, J. E. (2001). The role of altered intercellular coupling in arrhythmias induced by acute myocardial ischemia., *Cardiovasc Res* **50**(2): 263–9.
- Li, P. y Rudy, Y. (2011). A model of canine purkinje cell electrophysiology and Ca²⁺ cycling: rate dependence, triggered activity, and comparison to ventricular myocytes., *Circ Res* **109**(1): 71–9.
- Li, Z. Y., Wang, Y. H., Maldonado, C. y Kupersmith, J. (1994). Role of junctional zone cells between Purkinje fibres and ventricular muscle in arrhythmogenesis., *Cardiovasc Res* **28**(8): 1277–84.

Bibliografía

- Luo, C. y Rudy, Y. (1991). A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction., *Circ Res* **68**(6): 1501–26.
- Luo, C. y Rudy, Y. (1994a). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes., *Circ Res* **74**(6): 1071–96.
- Luo, C. y Rudy, Y. (1994b). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation., *Circ Res* **74**(6): 1097–113.
- MacDonald, A. C. y Howlett, S. E. (2008). Differential effects of the sodium calcium exchange inhibitor, KB-R7943, on ischemia and reperfusion injury in isolated guinea pig ventricular myocytes., *Eur J Pharmacol* **580**(1-2): 214–23.
- Maguy, A., Le Bouter, S., Comtois, P., Chartier, D., Villeneuve, L., Wakili, R., Nishida, K. y Nattel, S. (2009). Ion channel subunit expression changes in cardiac Purkinje fibers: a potential role in conduction abnormalities associated with congestive heart failure., *Circ Res* **104**(9): 1113–22.
- Martin, J. S., Byrne, J. G., Ghez, O. Y., Sayeed-Shah, U., Grachev, S. D., Laurence, R. G. y Cohn, L. H. (2000). LV-powered coronary sinus retroperfusion reduces infarct size in acutely ischemic pigs., *Ann Thorac Surg* **69**(1): 84–9.
- Marzouk, S. A., Buck, R. P., Dunlap, L. A., Johnson, T. A. y Cascio, W. E. (2002). Measurement of extracellular pH, K(+), and lactate in ischemic heart., *Anal Biochem* **308**(1): 52–60.
- Menken, U., Wiegand, V., Bucher, P. y Meesmann, W. (1979). Prophylaxis of ventricular fibrillation after acute experimental coronary occlusion by chronic beta- adrenoceptor blockade with atenolol, *Cardiovascular Research* **13**(10): 588–594.
- Milberg, P., Reinsch, N., Osada, N., Wasmer, K., Monnig, G., Stypmann, J., Breithardt, G., Haverkamp, W. y Eckardt, L. (2005). Verapamil prevents torsade de pointes by reduction of transmural dispersion of repolarization and suppression of early afterdepolarizations in an intact heart model of LQT3., *Basic Res Cardiol* **100**(4): 365–71.
- Mitani, A. y Shattock, M. J. (1992). Role of Na-activated K channel, Na-K-Cl cotransport, and Na-K pump in [K]_e changes during ischemia in rat heart., *Am J Physiol* **263**(2 Pt 2): H333–40.

Bibliografía

- Moltó Martínez, G. (2007). *Computación de Altas Prestaciones sobre Entornos Grid en Aplicaciones Biomédicas: Simulación de la Actividad Eléctrica Cardíaca y Diseño de Proteínas.*, PhD thesis, Universidad Politécnica de Valencia.
- Monserrat, M., Saiz, J., Ferrero, J. J. M., Ferrero, J. M. y Thakor, N. V. (2000). Ectopic activity in ventricular cells induced by early afterdepolarizations developed in Purkinje cells., *Ann Biomed Eng* **28**(11): 1343–51.
- Moreno, J., Warren, M. y Jalife, J. (2004). Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular., *Rev Esp Cardiol* **57**(1): 69–79.
- Morley, G. E., Danik, S. B., Bernstein, S., Sun, Y., Rosner, G., Gutstein, D. E. y Fishman, G. I. (2005). Reduced intercellular coupling leads to paradoxical propagation across the Purkinje-ventricular junction and aberrant myocardial activation., *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(11): 4126–9.
- Noble, D. (2004). Modeling the heart., *Physiology (Bethesda)* **19**: 191–7.
- Noble, D. (2007). From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart., *J Physiol* **580**(Pt 1): 15–22.
- Noble, D., Noble, S. J., Bett, G. C., Earm, Y. E., Ho, W. K. y So, I. K. (1991). The role of sodium-calcium exchange during the cardiac action potential., *Ann N Y Acad Sci* **639**: 334–53.
- Noble, D., Varghese, A., Kohl, P. y Noble, P. (1998). Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes., *Can J Cardiol* **14**(1): 123–34.
- Nordin, C. (1993). Computer model of membrane current and intracellular Ca²⁺ flux in the isolated guinea pig ventricular myocyte., *Am J Physiol* **265**(6 Pt 2): H2117–36.
- Obreztchikova, M. N., Sosunov, E. A., Plotnikov, A., Anyukhovskiy, E. P., Gainullin, R. Z., Danilo, P., Yeom, Z. H., Robinson, R. B. y Rosen, M. R. (2003). Developmental changes in IKr and IKs contribute to age-related expression of dofetilide effects on repolarization and proarrhythmia., *Cardiovasc Res* **59**(2): 339–50.
- O’Hara, T., Virag, L., Varro, A. y Rudy, Y. (2011). Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation., *PLoS Comput Biol* **7**(5): e1002061.
- Overholt, E. D., Joyner, R. W., Veenstra, R. D., Rawling, D. y Wiedmann, R. (1984). Unidirectional block between Purkinje and ventricular layers of papillary muscles., *Am J Physiol* **247**(4 Pt 2): H584–95.

Bibliografía

- Pachón Iglesias, M. y Jalife, J. (2001). Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular., *Rev Esp Cardiol* **54**(3): 373–382.
- Patterson, E., Kalcich, M. y Scherlag, B. J. (1998). Phase 1B ventricular arrhythmia in the dog: localized reentry within the mid-myocardium., *J Interv Card Electrophysiol* **2**(2): 145–61.
- Penny, W. J. (1984). The deleterious effects of myocardial catecholamines on cellular electrophysiology and arrhythmias during ischaemia and reperfusion., *Eur Heart J* **5**(12): 960–73.
- Picard, S., Rouet, R., Ducouret, P., Puddu, P. E., Flais, F., Criniti, A., Monti, F. y Gerard, J. L. (1999). KATP channels and 'border zone' arrhythmias: role of the repolarization dispersion between normal and ischaemic ventricular regions., *Br J Pharmacol* **127**(7): 1687–95.
- Pollard, A., Cascio, W., Fast, V. y Knisley, S. (2002). Modulation of triggered activity by uncoupling in the ischemic border. A model study with phase 1b-like conditions., *Cardiovasc Res* **56**(3): 381–92.
- Priebe, L. y Beuckelmann, D. J. (1998). Simulation study of cellular electric properties in heart failure., *Circ Res* **82**(11): 1206–23.
- Puddu, P. E., Jouve, R., Langlet, F., Guillen, J. C., Fornaris, M., Torresani, J. y Reale, A. (1986). Prevention of postischaemic ventricular fibrillation by long term beta adrenoceptor blockade with acebutolol in the anaesthetised dog., *Cardiovasc Res* **20**(10): 721–6.
- Ramirez, E., Saiz, J., Monserrat, M., Ferrero, J., Gomis-Tena, J. y Hernandez, V. (2005). A computer model of reflection induced by early afterdepolarizations in ventricular tissue, *Computers in Cardiology*, Vol. 32, pp. 889–892.
- Reiser, J. y Anderson, G. J. (1981). Preferential sensitivity of the left canine purkinje system to cardiac glycosides., *Circ Res* **49**(4): 1043–54.
- Reising, S., Kusumoto, F. y Goldschlager, N. (2007). Life-threatening arrhythmias in the intensive care unit., *J Intensive Care Med* **22**(1): 3–13.
- Rice, J. J., Winslow, R. L., Dekanski, J. y McVeigh, E. (1998). Model studies of the role of mechano-sensitive currents in the generation of cardiac arrhythmias., *J Theor Biol* **190**(4): 295–312.
- Rodríguez-Sinovas, A. y Cinca, J. (1999). Sudden death (II). Myocardial ischemia and ventricular arrhythmias in experimental models: triggering mechanisms., *Rev Esp Cardiol* **52**(10): 851–9.

Bibliografía

- Rohr, S., Kucera, J. P. y Kleber, A. G. (1998). Slow conduction in cardiac tissue, I: effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction., *Circ Res* **83**(8): 781–94.
- Romero, L., Trenor, B., Alonso, J. M., Tobon, C., Saiz, J. y Ferrero, J. J. M. (2009). The relative role of refractoriness and source-sink relationship in reentry generation during simulated acute ischemia., *Ann Biomed Eng* **37**(8): 1560–71.
- Romero, L., Trenor, B., Ferrero (Jr), J. M. y Saiz, J. (2005). A sensitivity study of the safety factor for conduction in the myocardium., *Computers in Cardiology*, Vol. 32, pp. 873–876.
- Rosenthal, J. E. (1988). Reflected reentry in depolarized foci with variable conduction impairment in 1 day old infarcted canine cardiac tissue., *J Am Coll Cardiol* **12**(2): 404–11.
- Roshchevsky, M. P., Artyeva, N. V., Antonova, N. A., Shmakov, D. N. y Roshchevskaya, I. M. (2005). A model of the reflection of activation wavefronts in the heart ventricles of the sheep onto the epicardium and body surface., *Dokl Biol Sci* **404**: 323–4.
- Rozanski, G. J., Jalife, J. y Moe, G. K. (1984). Reflected reentry in nonhomogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias., *Circulation* **69**(1): 163–73.
- Rozanski, G. J. y Witt, R. C. (1991). Early afterdepolarizations and triggered activity in rabbit cardiac Purkinje fibers recovering from ischemic-like conditions. Role of acidosis., *Circulation* **83**(4): 1352–60.
- Rudy, Y. (2005). Electrotonic cell-cell interactions in cardiac tissue: effects on action potential propagation and repolarization., *Ann N Y Acad Sci* **1047**: 308–13.
- Saiz, J., Ferrero, J. J. M., Monserrat, M., Ferrero, J. M. y Thakor, N. V. (1999). Influence of electrical coupling on early afterdepolarizations in ventricular myocytes., *IEEE Trans Biomed Eng* **46**(2): 138–47.
- Saiz, J., Monserrat, M., Gomis, J., Torres, V., Ferrero (Jr), J. M., Ferrero, J. M. y Thakor, N. V. (1998). Reflection and ectopic activity induced by early afterdepolarizations. A computer modeling study., *20th Annual International Conference - IEEE/EMBS*, pp. 3090–3093.
- Sanguinetti, M. C. y Kass, R. S. (1984). Photoalteration of calcium channel blockade in the cardiac purkinje fiber., *Biophys J* **45**(5): 873–80.

Bibliografía

- Schafferhofer-Steltzer, I., Hofer, E., Huelsing, D. J., Bishop, S. P. y Pollard, A. E. (2005). Contributions of Purkinje-myocardial coupling to suppression and facilitation of early afterdepolarization-induced triggered activity., *IEEE Trans Biomed Eng* **52**(9): 1522–31.
- Schotten, U., Schumacher, C., Conrads, V., Braun, V., Schondube, F., Voss, M. y Hanrath, P. (1999). Calcium-sensitivity of the SR calcium release channel in failing and nonfailing human myocardium., *Basic Res Cardiol* **94**(3): 145–51.
- Sedlis, S. P. (1992). Mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and reperfusion., *Cardiovasc Clin* **22**(1): 3–18.
- Shaw, R. M. y Rudy, Y. (1997a). Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration., *Cardiovasc Res* **35**(2): 256–72.
- Shaw, R. y Rudy, Y. (1997b). Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling., *Circ Res* **81**(5): 727–41.
- Shigematsu, S. y Arita, M. (1999). Anoxia depresses sodium-calcium exchange currents in guinea-pig ventricular myocytes., *J Mol Cell Cardiol* **31**(4): 895–906.
- Sicouri, S., Quist, M. y Antzelevitch, C. (1996). Evidence for the presence of M cells in the guinea pig ventricle., *J Cardiovasc Electrophysiol* **7**(6): 503–11.
- Smith, N. P., Crampin, E. J., Niederer, S. A., Bassingthwaite, J. B. y Beard, D. A. (2007). Computational biology of cardiac myocytes: proposed standards for the physiome., *J Exp Biol* **210**(Pt 9): 1576–83.
- Smith, W. T., Fleet, W. F., Johnson, T. A., Engle, C. L. y Cascio, W. E. (1995). The Ib phase of ventricular arrhythmias in ischemic in situ porcine heart is related to changes in cell-to-cell electrical coupling., *Circulation* **92**(10): 3051–60.
- Stewart, P., Aslanidi, O. V., Noble, D., Noble, P. J., Boyett, M. R. y Zhang, H. (2009). Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells., *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* **367**(1896): 2225–55.
- Stewart, P., Aslanidi, O. V. y Zhang, H. (2008). Optimal Safety of Conduction through the Purkinje-Ventricular Junction., *Computers in Cardiology*, Vol. 35, pp. 303–306.
- Strom, M., Wan, X., Poelzing, S., Ficker, E. y Rosenbaum, D. S. (2010). Gap junction heterogeneity as mechanism for electrophysiologically distinct properties across the ventricular wall., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **298**(3): H787–94.

Bibliografía

- Takahashi, N. (2005). Revised definition of M cell and torsade de pointes in long QT syndrome., *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**(9): 988–90.
- Tan, R. C., Ramza, B. M. y Joyner, R. W. (1989). Modulation of the Purkinje-ventricular muscle junctional conduction by elevated potassium and hypoxia., *Circulation* **79**(5): 1100–5.
- Tanskanen, A. J., Greenstein, J. L., O'Rourke, B. y Winslow, R. L. (2005). The role of stochastic and modal gating of cardiac L-type Ca²⁺ channels on early after-depolarizations., *Biophys J* **88**(1): 85–95.
- ten Hove, M., Lygate, C. A., Fischer, A., Schneider, J. E., Sang, A. E., Hulbert, K., Sebag-Montefiore, L., Watkins, H., Clarke, K., Isbrandt, D., Wallis, J. y Neubauer, S. (2005). Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice., *Circulation* **111**(19): 2477–85.
- ten Hove, M., van Emous, J. G. y van Echteld, C. J. (2003). Na⁺ overload during ischemia and reperfusion in rat hearts: comparison of the Na⁺/H⁺ exchange blockers EIPA, cariporide and eniporide., *Mol Cell Biochem* **250**(1-2): 47–54.
- ten Tusscher, K. H., Noble, D., Noble, P. J. y Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**(4): H1573–89.
- ten Tusscher, K. H. y Panfilov, A. V. (2003). Reentry in heterogeneous cardiac tissue described by the Luo-Rudy ventricular action potential model., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **284**(2): H542–8.
- ten Tusscher, K. H. y Panfilov, A. V. (2006). Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **291**(3): H1088–100.
- Tortora, G. J. y Grabowski, S. R. (2000). *Principios de anatomía y fisiología*, Oxford.
- Tranum-Jensen, J., Wilde, A. A., Vermeulen, J. T. y Janse, M. J. (1991). Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts., *Circ Res* **69**(2): 429–37.
- Trenor, B., Romero, L., Ferrero, J. J. M., Saiz, J., Molto, G. y Alonso, J. M. (2007). Vulnerability to reentry in a regionally ischemic tissue: a simulation study., *Ann Biomed Eng* **35**(10): 1756–70.
- Van Hemel, N. M., Swenne, C. A., De Bakker, J. M., Defauw, J. J. y Guiraudon, G. M. (1988). Epicardial reflection as a cause of incessant ventricular bigeminy., *Pacing Clin Electrophysiol* **11**(7): 1036–44.

Bibliografía

- van Rijen, H. V., de Bakker, J. M. y van Veen, T. A. (2005). Hypoxia, electrical uncoupling, and conduction slowing: Role of conduction reserve., *Cardiovasc Res* **66**(1): 9–11.
- Varghese, A. y Winslow, R. L. (1994). Dynamics of abnormal pacemaking activity in cardiac Purkinje fibers., *J Theor Biol* **168**(4): 407–20.
- Veenstra, R. D., Joyner, R. W. y Rawling, D. A. (1984). Purkinje and ventricular activation sequences of canine papillary muscle. Effects of quinidine and calcium on the Purkinje-ventricular conduction delay., *Circ Res* **54**(5): 500–15.
- Veenstra, R. D., Joyner, R. W., Wiedmann, R. T., Young, M. L. y Tan, R. C. (1987). Effects of hypoxia, hyperkalemia, and metabolic acidosis on canine subendocardial action potential conduction., *Circ Res* **60**(1): 93–101.
- Verkerk, A. O., Veldkamp, M. W., Coronel, R., Wilders, R. y van Ginneken, A. C. (2001). Effects of cell-to-cell uncoupling and catecholamines on Purkinje and ventricular action potentials: implications for phase-1b arrhythmias., *Cardiovasc Res* **51**(1): 30–40.
- Viswanathan, P. C., Shaw, R. M. y Rudy, Y. (1999). Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study., *Circulation* **99**(18): 2466–74.
- Walfridsson, H., Odman, S. y Lund, N. (1985). Myocardial oxygen pressure across the lateral border zone after acute coronary occlusion in the pig heart., *Adv Exp Med Biol* **191**: 203–10.
- Wang, J., Zhang, Z., Hu, Y., Hou, X., Cui, Q., Zang, Y. y Wang, C. (2007). SEA0400, a novel Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor, reduces calcium overload induced by ischemia and reperfusion in mouse ventricular myocytes., *Physiol Res* **56**(1): 17–23.
- Wang, Y. y Rudy, Y. (2000). Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **278**: H1019–H1029.
- Watanabe, K., Yaoita, H., Ogawa, K., Oikawa, M., Maehara, K. y Maruyama, Y. (2006). Attenuated cardioprotection by ischemic preconditioning in coronary stenosed heart and its restoration by carvedilol., *Cardiovasc Res* **71**(3): 537–47.
- Weingart, R. (1986). Electrical properties of the nexal membrane studied in rat ventricular cell pairs., *J Physiol* **370**: 267–84.
- Whalley, W. H., Wendt, D. J. y Grant, A. O. (1995). *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management.*, Lippincott Williams & Wilkins, chapter

Bibliografía

- 10: Electrophysiologic Effects of Acute Ischemia and Reperfusion and Their Role in the Genesis of Cardiac Arrhythmias, pp. 109–128.
- Wilde, A. A., Peters, R. J. y Janse, M. J. (1988). Catecholamine release and potassium accumulation in the isolated globally ischemic rabbit heart., *J Mol Cell Cardiol* **20**(10): 887–96.
- Wilensky, R. L., Tranum-Jensen, J., Coronel, R., Wilde, A. A., Fiolet, J. W. y Janse, M. J. (1986). The subendocardial border zone during acute ischemia of the rabbit heart: an electrophysiologic, metabolic, and morphologic correlative study., *Circulation* **74**(5): 1137–46.
- Winfree, A. T. (1978). Stably rotating patterns of reaction and diffusion., *Prog Theor Chem* **4**: 1–51.
- Wit, A. L. (1995). *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management.*, Lippincott Williams & Wilkins, chapter 7: Triggered Activity, pp. 70–77.
- Wit, A. L., Cranefield, P. F. y Hoffman, B. F. (1972). Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. II. Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers., *Circ Res* **30**(1): 11–22.
- Wit, A. L., Hoffman, B. F. y Cranefield, P. F. (1972). Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers., *Circ Res* **30**(1): 1–10.
- Wit, A. L. y Janse, M. J. (1992). Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction., *Circulation* **85**(1 Suppl): I32–42.
- Wu, J. y Zipes, D. P. (2002). Transmural reentry triggered by epicardial stimulation during acute ischemia in canine ventricular muscle., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**(5): H2004–11.
- Xiao, X. H. y Allen, D. G. (1999). Role of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger during ischemia and preconditioning in the isolated rat heart., *Circ Res* **85**(8): 723–30.
- Xu, L., Mann, G. y Meissner, G. (1996). Regulation of cardiac Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) by Ca²⁺, H⁺, Mg²⁺, and adenine nucleotides under normal and simulated ischemic conditions., *Circ Res* **79**(6): 1100–9.
- Yan, G. X., Wu, Y., Liu, T., Wang, J., Marinchak, R. A. y Kowey, P. R. (2001). Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall., *Circulation* **103**(23): 2851–6.

Bibliografía

- Yang, M. J., Tran, D. X., Weiss, J. N., Garfinkel, A. y Qu, Z. (2007). The pinwheel experiment revisited: effects of cellular electrophysiological properties on vulnerability to cardiac reentry., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **293**(3): H1781–90.
- Yao, J. A., Hussain, W., Patel, P., Peters, N. S., Boyden, P. A. y Wit, A. L. (2003). Remodeling of gap junctional channel function in epicardial border zone of healing canine infarcts., *Circ Res* **92**(4): 437–43.
- Zeng, J., Laurita, K. R., Rosenbaum, D. S. y Rudy, Y. (1995). Two components of the delayed rectifier K⁺ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. Theoretical formulation and their role in repolarization., *Circ Res* **77**(1): 140–52.
- Zhao, J., Smaill, B. H. y Pullan, A. J. (2009). A computer study of the effects of branching dimension on safety factor distribution and propagation in a cardiac conduction network., *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2009**: 3278–81.
- Zima, A. V., Kockskamper, J. y Blatter, L. A. (2006). Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in cat ventricular myocytes., *J Physiol* **577**(Pt 1): 281–93.

Publicaciones científicas a las que esta Tesis Doctoral ha dado lugar

Revistas científicas internacionales

Esteban Ramírez, Javier Sáiz, Lucía Romero, José M. Ferrero Jr., and Beatriz Trénor. In Silico 1B Ischemia-Induced Reentries in the Purkinje-Ventricle Subsystem. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, In Review.

Congresos internacionales

Ramírez E., Sáiz J., Monserrat M., Ferrero J. M. (Jr), Gomis-Tena J., Hernández V. A Computer Model of Reflection Induced by Early Afterdepolarizations in Ventricular Tissue. *Proc. Computers in Cardiology*, 32:889-892, IEEE Inc., Lyon (France), 2005.

Ramírez E., Sáiz J., Trénor B., Ferrero J. M. (Jr), Moltó G., Hernández V. Influence of 1B Ischemic Ventricular Tissue on the Automaticity of Purkinje Fibers. A Simulation Study. *Proc. Computers in Cardiology*, 34:617-620, Durham, North Carolina (USA), 2007.

Ramírez E., Trénor B., Sáiz J., Ferrero J. M. (Jr), Moltó G., Hernández V. Safety in Purkinje to Ventricular Conduction and Reentrant Activity under Simulated 1B Ischemia. *Proc. Computers in Cardiology*, 35:1013-1016, Bologna (Italy), 2008.

Ramírez E., Sáiz J., Trénor B. Role of Extracellular Potassium and Cellular Uncoupling on the Electrical Activity of the Purkinje-Ventricle Subsystem: A Simulation Study. *Proc. Computing in Cardiology*, Accepted, Krakow (Poland), 2012.

Congresos nacionales

Ramírez Islas E., Sáiz Rodríguez F. J., Ferrero J. M. (Jr), Monserrat M., Hernández V. Reflexión Inducida por Posdespolarizaciones Tempranas de Fase 2 en Tejido Ventricular. *XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, CASEIB, 23:95-98, Madrid, 2005.

Ramírez Islas E., Sáiz Rodríguez J., Trénor Gomis B. Influencia de la Concentración Extracelular de Potasio y la Resistencia del Tejido Ventricular en la Conducción de Potenciales en el Sistema Purkinje-Ventrículo. *XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, CASEIB, Aceptado, San Sebastián, 2012.